ZEITSCHRIFT

FÜR

HYGIENE

UND

INFECTIONSKRANKHEITEN.

HERAUSGEGEBEN

VON

DR. R. KOCH, UND DR. C. FLÜGGE,

GEH. MEDICINALRATH UND DIRECTOR DES INSTITUTES FÜR INFECTIONSKRANKHEITEN ZU BERLIN,

O. Ö. PROFESSOR UND DIRECTOR DES HYGIENISCHEN INSTITUTES DER UNIVERSITÄT BRESLAU.

VIERUNDVIERZIGSTER BAND.

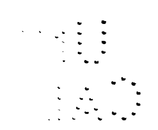
MIT ZAHLREICHEN ABBILDUNGEN IM TEXT UND ZEHN TAFELN.



LEIPZIG,

VERLAG VON VEIT & COMP.

1903.



Druck von Metzger & Wittig in Leipzig.

Inhalt.

[Aus dem Institut für Infectionskrankheiten in Berlin.]
(Director: Geh. Med.-Rath Prof. Dr. R. Koch.)

Untersuchungen über die bakteriologische Choleradiagnostik und Specificität des Koch'schen Choleravibrio.[1]

Unter Mitarbeit von

Dr. H. Hetsch, Dr. O. Lentz, Dr. R. Otto.

Stabsarzt, Kreisassistenzarzt, Oberarzt,

commandirt zum Königl. Institut für Infectionskrankheiten.

Von

Prof. Dr. **W. Kolle**,
Abtheilungsvorsteher am Königl. Institut für Infectionskrankheiten.

Dr. **E. Gotschlich**,
Sanitätsinspector der Stadt Alexandrien.

Die letzte Choleraepidemie, welche Aegypten im vorigen Jahre heimsuchte, hat die Gelegenheit für die mitzutheilenden Beobachtungen und Vibrionenfunde, sowie die daran sich anschliessenden Experimentalstudien gegeben. Die Arbeit ist in der Weise getheilt worden, dass der eine von uns (Dr. Gotschlich) die klinischen und epidemiologischen Beobachtungen und Aufzeichnungen bei den Personen, aus deren Dejecten oder Darminhalt die Vibrionen isolirt worden sind, gemacht und die Isolirung mittels der Peptonmethode und nachfolgenden Züchtung auf Agarplatten vorgenommen hat. Die in Reinculturen gewonnenen Vibrionen wurden dann sobald als möglich an das Institut für Infectionskrankheiten gesandt, wo die weitere Verarbeitung des Materials von den anderen Mitarbeitern (Kolle, Hetsch, Lentz, Otto) geschah.

Eine Anzahl der übersandten Culturen gelang es uns nach der Ankunft in Berlin nicht mehr zu übertragen, weil sie während des Transportes von Alexandrien nach Berlin verunglückt waren. Sie sind auf den folgenden Tabellen als „todt" bezeichnet. In Alexandrien waren meist keine Duplicate zurückbehalten, so dass also eine nochmalige Sendung der Culturen nicht erfolgen konnte. Zur Vermeidung von Irrthümern, welche bei der räum-

[1] Eingeliefert im April 1903. Die Untersuchungen, welche im Juli 1902 begonnen wurden, gelangten im März d. J. zum Abschluss. Die Einlieferung der Manuscripte wurde durch die räumliche Trennung der Autoren verzögert.

Tabelle I.

Verzeichniss und Herkunft der untersuchten Culturen.

Lfd. Nr.	Bezeichnung der Cultur	Herkunft der Cultur	Cholera?
1	Cholera Pfeiffer	aus dem Institut für Infectionskrankheiten	ja
2	„ Hankin	von Prof. Fränkel-Halle	ja
3	Cultur Metschnikoff	von Prof. Pfeiffer-Königsberg	nein
4	„ Nordhafen	von Prof. Dunbar-Hamburg	nein
5	„ Aegypten I	Aegypten (letzte Epidemie), von Dr. Gotschlich in Alexandrien isolirt	ja
6	„ „ II	„ „	ja
7	„ „ III	„ „	ja
8	„ „ *IV*	„ „	nein
9	„ „ *V*	„ „	nein
10	„ „ VI	„ „	ja
11	„ „ VII	„ „	ja
12	„ „ VIII	„ „	ja
13	„ „ IX	„ „	ja
14	„ „ *Xa*[1]	„ „	nein
15	„ „ XI	„ „	ja
16	„ „ *XII*	„ „	nein
17	„ „ XIII	„ „	ja
18	„ „ XIV	„ „	todt
19	„ „ XV	„ „	ja
20	„ „ XVI	„ „	todt
21	„ „ XVII	„ „	ja
22	„ „ XVIII	„ „	ja
23	„ „ XIX	„ „	ja
24	„ „ XX	„ „	ja
25	„ „ XXI	„ „	ja
26	„ Messina	von Prof. Terni-Neapel	ja
27	„ El Tor I	durch Prof. Pfeiffer-Königsberg v. Prof. Bitter aus Pilger-Station El Tor	ja
28	„ „ *II*	„ „	nein
		„ „	
29	„ Moucha	„ „ aus Moucha, Dorf in Oberägypten, wo der erste Choleraausbruch erfolgte	ja
30	„ Maassen	von Dr. Maassen-Berlin	nein
31	„ Aegypten XXII		ja
32	„ „ XXIII		ja
33	„ „ XXIV		ja
34	„ „ XXV		ja
35	„ „ XXVI	Dr. Gotschlich-Alexandrien	ja
36	„ „ XXVII		ja
37	„ „ XXVIII		ja
38	„ „ XXIX		ja
39	„ „ XXX		ja
40	„ „ XXXI		nein

[1] Die Cultur X, aus demselben Krankheitsfalle gezüchtet, war eine echte Cholerakultur, ist aber nicht näher von uns untersucht worden, weil sie verloren gegangen war.

Tabelle I. (Fortsetzung.)

Lfd. Nr.	Bezeichnung der Cultur	Herkunft der Cultur	Cholera?
41	Cultur Aegypten XXXII	Dr. Gotschlich - Alexandrien	ja
42	„ „ XXXIII		todt
43	„ „ *XXXIV*		nein
44	„ „ *XXXV*		nein
45	„ „ XXXVI		ja
46	„ „ XXXVII		ja
47	„ „ XXXVIII		ja
48	„ „ XXXIX		todt
49	„ „ XL		ja
50	„ „ XLI		ja
51	„ „ XLII		ja
52	„ „ XLIII		todt
53	„ „ XLIV		todt
54	„ „ XLV		ja
55	„ „ XLVI		ja
56	„ „ XLVII		todt
57	„ „ XLVIII		ja
58	„ „ XLIX		todt
59	„ „ *L*		nein
60	„ „ LI		ja
61	„ „ *LII*		nein
62	„ „ LIII		ja
63	„ „ LIV		ja
64	„ „ LV		ja
65	„ „ *LVI*		nein
66	„ „ LVII		ja
67	„ „ LVIII		ja
68	„ „ LIX		ja
69	„ „ LX		ja
70	„ „ LXI		ja
71	„ „ *LXII*		nein
72	„ „ LXIII		ja
73	„ „ LXIV		nein
74	„ „ LXV		nein
75	„ „ LXVI		ja
76	„ „ LXVII		ja
77	„ „ LXVIII		ja
78	„ „ LXIX		ja
79	„ „ LXX		ja
80	„ „ LXXI		ja
81	„ „ LXXII		ja
82	„ „ LXXIII		ja
83	„ „ LXXIV		ja
84	„ „ LXXV		ja
85	„ „ *LXXVI*		nein

Tabelle I. (Fortsetzung.)

Lfd. Nr.	Bezeichnung der Cultur	Herkunft der Cultur	Cholera?
86	Cultur Aegypten *LXXVII*	Dr. Gotschlich - Alexandrien	nein
87	„ „ *LXXVIII*		nein
88	„ „ *LXXIX*		nein
89	„ „ LXXX		ja
90	„ „ LXXXI		ja
91	„ „ LXXXII		ja
92	„ „ LXXXIII		ja
93	„ „ LXXXIV		ja
94	„ „ *LXXXV*		nein
95	Cultur Jaffa	Dr. Lorch - Jaffa	ja

In Summa . . . . 95 Culturen (85)[1]
davon nicht angegangen 8 „ (8)

bleiben 87 Culturen (77).

Von diesen 87 Culturen waren:
Cholera . . . 65 (59),
Nichtcholera . 22 (18).

lichen Trennung in den in Alexandrien und Berlin geführten Listen bei etwaiger Aenderung der Nummern der Culturen hätten vorkommen können, sind dieselben in den Listen mitgeführt.

Im Vordergrunde des Interesses standen für uns das Verhalten der isolirten Vibrionenculturen gegenüber einem specifischen Choleraserum, sowie die Versuche, welche zur Gewinnung eines Urtheils über die praktische Brauchbarkeit der Agglutinationsprobe bei der Choleradiagnose zur Identifizirung und Differenzirung der Vibrionen und über die Specificität des Agglutinationsphänomens ausgeführt wurden. Die Experimente, die sich auf diese Feststellungen beziehen, haben sich über viele Monate erstreckt. Ihre Resultate sind in den beiliegenden Tabellen übersichtlich und vollständig niedergelegt. Alle Versuche sind unter gegenseitiger Controle ausgeführt worden.

Wir haben aber die Culturen auch in Bezug auf sämmtliche morphologischen, culturellen und biologischen Eigenschaften, sowie auf Thierpathogenität einem eingehenden Studium unterworfen.

Ehe wir näher auf dieselben eingehen, ist es nothwendig, das epidemiologisch und klinisch Wichtige bezüglich der Personen zu erfahren, aus denen die in Tabelle I zusammengestellten ägyptischen Culturen gewonnen sind:

[1] Die eingeklammerten Zahlen geben die Zahl der von der letzten Epidemie in Aegypten stammenden Culturen an, welche von Dr. Gotschlich isolirt sind.

A. Echte Choleraculturen.

Nr.	Datum	Nationalität	Geschlecht	Alter (approx.)	Klinischer Charakter und Ausgang des Falles	Epidemiologische Bemerkungen
I	5. August	Araber	Mann	35 Jahre	Foudroyanter Fall; todt nach 24 Stunden. Leichenbefund absolut typisch.	Erster Fall in Alexandrien; Familien-Epidemie von 5 Fällen; vgl. specielle Beschreibung weiter unten; vgl. auch Culturen II und VI.
II	5. „	„	Frau v. Nr. I	25 „	desgl.	
III	8. „	Italienerin	Frau	50 „	Foudroyanter Fall; todt nach ca. 36 Stunden.	Die Familie hatte seit wenigen Tagen vorher ein verwandtes Ehepaar bei sich beherbergt, das aus dem damals stark inficirten Cairo kam; jedoch war keine Beziehung dieses Ehepaares zu Cholerafällen nachweisbar; auch enthielten die (geformten) Dejecte dieser beiden Personen keine Cholerabacillen.
IV	keine Choleracultur					
V	keine Choleracultur					
VI	5. August	Araberin	Mädchen	12 „	Klinisch gesund („Choleraträger“).	Tochter von I und II.
VII	16. „	Griechin	Frau	60 „	Schwerer typischer Fall; Genesung. Typische „Fischzüge“ im Originalpräparat.	Wohlhabende Familie in guten hygien. Verhältnissen; Einschleppung der Infection nicht sicher aufgeklärt; vielleicht durch Wäscherin, die mit einem Familienglied der ersten Gruppe (Fall I, II u. s. w.) in Beziehung gestanden hatte. Die Fälle VIII u. IX sind die beiden Dienstmädchen der ersterkrankten Dame Nr. VII und hatten sie am ersten Krankheitstage gepflegt.
VIII	17. „	Italienerin	weiblich	30 „	Klinisch nur leichteste Symptome. Heilung.	
IX	17. „	Oesterreicher.	weiblich	30 „	Mittelschwerer Fall. Heilung.	
X	21. „	Araber	männlich	50 „	Foudroyanter Fall, todt in seiner Wohnung aufgefund. Aussehen der Leiche typisch; Dejecte reiswasserähnlich.	Vor 2 Tagen aus inficirter Ortschaft aus dem Innern Aegytens zugereist.
Xa	keine Choleracultur					
XI	5. Septbr.	Araber	männlich	50 „	Klinisch gesund („Choleraträger“).	Vor wenigen Tagen aus Oberägypten in Begleitung eines anderen Mannes zugereist, welch' letzterer hier kurz nach seiner Ankunft an klinisch und bakteriologisch festgestellter Cholera erkrankte.
XII	keine Choleracultur					

(Fortsetzung.)

Nr.	Datum	Nationalität	Geschlecht	Alter (approx.)	Klinischer Charakter und Ausgang des Falles	Epidemiologische Bemerkungen
XIII	13. October	Araber	männlich	2 Jahre	Todt aufgefunden.	In der gleichen Familie 4 Tage später ein zweiter bakteriolog. und klinisch festgestellter tödtlicher Fall.
XIV	Cultur todt!					
XV	20. October	Araberin	weiblich	12 „	Todt aufgefunden.	In der gleichen Familie Tags darauf ein zweiter tödtlicher Fall (bakt. positiv).
XVI	Cultur todt!					
XVII	15. October	Engländerin	„	62 „	Schwerer typischer Fall; todt.	In einem Hôtel erkrankt; Ursprung der Infection nicht zu ermitteln.
XVIII	19. „	Araber	männlich	80 „	Foudroyanter tödtlicher Fall.	Im arabischen Greisenasyl, woselbst noch zwei andere (bakteriol. festgestellte) Fälle, davon einer tödtlich.
XIX	21. „	Araberin	weiblich	27 „	Todt aufgefunden.	—
XX	23. „	„	„	30 „	Mittelschwerer, klinisch typischer Fall; Heilung.	—
XXI	21. „	„	„	8 „	Todt aufgefunden.	—
XXII	25. „	Araber	männlich	40 „	Leichter Fall; Heilung.	—
XXIII	25. „	Engländer	„	40 „	Mittelschwer. Fall; Heilung.	—
XXIV	27. „	Engländerin	weiblich	35 „	Schwerer Fall; todt.	—
XXV	1. Novbr.	Araberin	„	8 „	Todt aufgefunden.	Mutter und Schwester erkrankten Tags darauf gleichfalls an typischer Cholera, beide Fälle mit tödtlichem Ausgang.
XXVI	1. „	Araber	männlich	13 „	Foudroyanter tödtl. Fall.	In unmittelbarer Nachbarschaft von Nr. XXV.
XXVII	5. „	Oesterreicher.	weiblich	50 „	Mittelschwer. Fall; Heilung.	(Dienstmädchen).
XXVIII	6. „	Araber	männlich	20 „	Todt aufgefunden.	—
XXIX	6. „	„	„	23 „	„ „	Vor 3 Tagen aus inficirter Ortschaft aus dem Innern zugereist.
XXX	9. „	„	„	36 „	„ „	
XXXI	keine Choleracultur					

XXXII	11. Novbr.	Araberin	weiblich	2 Jahre	Todt aufgefunden.	—
XXXIII	Cultur todt!					
XXXIV	keine Choleracultur					
XXXV	keine Choleracultur					
XXXVI	18. Novbr.	Beduinin	weiblich	35 „	Schwerer typ. Fall; todt.	—
XXXVII	14. „	Araberin	„	5 „	Todt aufgefunden.	2 Tage vorher in der gleichen Familie ein tödtlicher Fall vorausgegangen.
XXXVIII	14. „	Araber	männlich	25 „	„ „	Tags vorher tödtl. Cholerafall in gleichem Hause. — Alle diese Fälle in ein u. demselben Dorfe (Kharabah) östlich von Alexandrien.
XXXIX	Cultur todt!					
XL	14. Novbr.	Beduine	männlich	4 „	„ „	Gleiche Familie!
XLI	14. „	Araberin	weiblich	2 „	„ „	
XLII	14. „	„	„	7 „	„ „	
XLIII	Cultur todt!					
XLIV	Cultur todt!					
XLV	18. Novbr.	Araber	männlich	12 „	„ „	Gleiche Familie im benachbarten Dorfe. (Ezbeh el Asc.)
XLVI	18. „	Araberin	weiblich	8 „	„ „	
XLVII	Cultur todt!					
XLVIII	19. Novbr.	Araber	männlich	30 „	„ „	
IL	Cultur todt!					
L	keine Choleracultur					
LI	23. Novbr.	Araber	männlich	25 „	„ „	
LII	keine Choleracultur					
LIII	20. Novbr.	Araber	(nähere Angabe fehlt!)		Leichter Fall; Heilung.	Zur gleichen Dorfgruppe gehörig wie die Fälle Nr. XXXVIII bis XLVI.
LIV	20. „	„	männlich	2 Jahre	Schwerer Fall; Tod n. 24h.	
LV	20. „	Araberin	weiblich	40 „	Todt aufgefunden.	
LVI	keine Choleracultur					
LVII	23. Novbr.	Araberin	„	35 „	„ „	Zweiter Fall in unmittelbarer Nachbarschaft am gleichen Tag; beide Fälle zu der soeben bezeichn. gross. Dorfgruppe gehörig.

(Schluss.)

Nr.	Datum	Nationalität	Geschlecht	Alter (approx.)	Klinischer Charakter und Ausgang des Falles	Epidemiologische Bemerkungen
LVIII	24. November	Araberin	weiblich	80 Jahre	Todt aufgefunden.	—
LIX	28. „	Araber	männlich	4 „	„ „	—
LX	1. December	Araberin	weiblich	15 „	„ „	—
LXI	1. „	„	„	12 „	„ „	Zu d. ob. bezeichn. gross. Dorfgrpp. gehörig.
LXII	keine Choleracultur					
LXIII	stammt aus demselben Fall wie XXIII; die betr. Colonie auf der Agarplatte sah etwas dicker aus; doch ergab die genaue Untersuchung die völlige Identität beider Culturen.					
LXIV	keine Choleracultur					
LXV	keine Choleracultur					
LXVI	12. December	Araberin	weiblich	70 Jahre	Todt aufgefunden.	—
LXVII	12. „	Araber	männlich	30 „	„ „	—
LXVIII	12. „	„	„	60 „	„ „	Diese 3 Fälle, sowie Fall Nr. LXVI zusammen gehörig; sämmtlich im engbegrenzten Bezirk im SW der Stadt.
LIX	18. „	„	„	6 „	Leichtester Fall; Heilung.	
LXX	18. „	„	„	15 „	Typischer Fall; todt.	
LXXI	26. „	„	„	23 „	Todt aufgefunden.	—
LXXII	26. „	Araberin	weiblich	20 „	„ „	—
LXXIII	26. „	„	„	9 „	„ „	—
LXXIV	26. „	Grieche	männlich	7 „	Schwerer tödtlicher Fall.	—
LXXV	27. „	Griechin	weiblich	26 „	„ „ „	—
LXXVI	keine Choleracultur					
LXXVII	keine Choleracultur					
LXXVIII	keine Choleracultur					
LXXIX	keine Choleracultur					
LXXX	7. Jan. 1903	Syrierin	weiblich	50 „	Leichter Fall; Heilung.	Der Sohn dieser Frau ist eine Woche früher an klinisch festgestellter Cholera erkrankt und war von der Mutter gepflegt worden.
LXXXI	31. December	Araber	männlich	30 „	Todt aufgefunden.	—
LXXXII	31. „	Araberin	weiblich	55 „	„ „	—
LXXXIII	2. Jan. 1903	Araber	männlich	35 „	Mittelschw. typ. Fall; Heilg.	—
LXXXIV	3. „ 1903	„	„	40 „	Schwerer typ. Fall; Heilung.	—
LXXXV	keine Choleracultur					

Epidemiologische und klinische Notizen über die in Tabelle I enthaltenen, aus Aegypten stammenden Culturen.

Es erscheint zweckmässig, für die folgenden Betrachtungen von vornherein die echten Choleraculturen von den Nicht-Choleraculturen zu scheiden und jede dieser beiden Hauptgruppen gesondert zu besprechen. Wir gehen dabei zunächst nach der Reihenfolge der römischen Ziffern vor, mit denen die Culturen in Tabelle I bezeichnet sind, um dann am Schluss noch verschiedene besonders interessante Gruppen von zusammengehörigen Fällen zu besprechen.

Die Zusammenfassung dieser Tabelle A ergiebt — nach Abzug der Nicht-Choleraculturen und der während des Transportes von Alexandrien nach Berlin abgestorbenen Culturen, sowie mit Berücksichtigung der Thatsache, dass Nr. XXIII und LXIII (beide echte Choleraculturen) von der gleichen Agarplatte und aus demselben Fall gezüchtet sind — eine Gesammtzahl von 59 Choleraculturen, deren jede einem Cholerafall entspricht. Von diesen 59 Culturen stehen zehn in Form von vier Familiengruppen von je zwei oder mehr Fällen mit einander in engstem epidemiologischen Zusammenhang; es sind dies die Gruppen I, II, VI — VII, VIII, IX — XLI, XLII — XLV, XLVI.

In diesen vier Gruppen sind alle Culturen auch bakteriologisch vollständig untersucht.

Ferner stehen 17 weitere Culturen mit je einem oder mehreren typischen Cholerafällen der gleichen Familie (oder der nächsten Umgebung) in Zusammenhang, – ohne dass jedoch diese letzteren Fälle ihrerseits bakteriologisch untersucht worden wären; desgleichen stammen drei weitere Culturen von Fällen, die von inficirten Ortschaften des Inneren Aegyptens zugereist sind. Im Ganzen ist also bei 30 Culturen, d. h. bei der Hälfte aller unserer Cholerastämme, der epidemiologische Zusammenhang deutlich klargestellt, und in zehn von diesen Fällen ist die absolute Identität der in der gleichen Familie mehrfach gefundenen Choleravibrionen durch genaueste bakteriologische Untersuchung (Bakteriolyse im Thierversuch und Agglutination) erwiesen.

B. Nicht-Choleraculturen.

Nr. IV. Am 11. August wurde Dr. Gotschlich durch den behandelnden Arzt zu einem etwa 60 Jahre alten griechischen Koch gerufen, der nach Aussage des Collegen Tags vorher unter choleraverdächtigen Symptomen (Durchfall und Erbrechen) erkrankt war. Dr. Gotschlich fand den Patienten am Mittag des 11. August anscheinend völlig wohl, im Bette sitzend und sich mit einem (im heissen Sommer üblichen) kleinen

Fächer Kühlung zufächelnd! Körpertemperatur und Puls bieten nichts Abnormes; Dejectionen waren nicht zu erhalten und leider auch Tags vorher vom behandelnden Arzt nicht aufgehoben worden. Patient gab an, dass er Tags vorher eine starke Dosis Ricinusöl eingenommen habe und führte hierauf seine Diarrhöe zurück. — Am Abend des nächsten Tages verschlimmerte sich der Zustand plötzlich (Erbrechen, Sinken der Körpertemperatur, Collaps); auch jetzt konnte der behandelnde Arzt keine Dejection erlangen, schickte mir aber eine kleine Menge dünnfäculenter gelbbrauner Flüssigkeit, die er durch Einführen eines elastischen Katheters in's Rectum erhalten hatte. Originalpräparate bieten nichts Besonderes. Die Peptonwassercultur enthielt nach 10 Stunden zahlreiche Vibrionen von typischem morphologischen Habitus. — Patient stirbt in der Nacht vom 13. auf den 14. August. — Zur Zeit der Erkrankung des Patienten waren in Alexandrien überhaupt erst zwei Choleraherde vorhanden gewesen (Familiengruppe I, II, VI u. s. w. und Fall III), die beide im Süden der Stadt räumlich weit entfernt von der Wohnung des Patienten lagen. Andererseits schlossen sich auch keine weiteren Fälle in der Umgebung und Nachbarschaft des Patienten an. Auch zu Cairo oder sonstigen inficirten Ortschaften im Innern bestand keine Beziehung. Endlich sei erwähnt, dass die bakteriologische Untersuchung mehrerer Personen, mit denen Patient in täglicher Berührung stand, quoad Vibrionenbefund in den Fäces völlig negativ war. — Vom rein epidemiologisch-klinischen Standpunkt ist dieser Fall also nicht als Cholerafall anzusehen; damit steht der negative Ausfall des Originalpräparates und die Nicht-Choleranatur des Vibrio Nr. IV vollständig im Einklang.

Nr. V. Am 30. Juli kam aus Cairo (wo damals eine starke Choleraepidemie wüthete) ein ziemlich wohlhabender Grieche von etwa 50 Jahren in Alexandrien per Eisenbahn an. Bei der am Ankunftsbahnhof stattfindenden ärztlichen Revision fiel dieser Passagier durch starke Abgeschlagenheit und Diarrhöe auf und wurde daher sogleich angehalten und nach dem Isolirspital gebracht. Ausser mässiger fäculenter Diarrhöe und Schwäche konnten daselbst keine weiteren klinischen verdächtigen Symptome erhoben werden; jedenfalls handelte es sich nicht um einen frischen Cholerafall; es könnte aber sehr wohl ein reconvalescenter Fall gewesen sein. Eingehende epidemiologische Nachforschungen ergaben jedoch später, dass auch diese Eventualität auszuschliessen war. Patient hatte nämlich (wie durch ärztliches Zeugniss erhärtet wurde) ein Hospital in Cairo, in dem er wegen eines chronischen Leberleidens längere Zeit verpflegt worden war, erst wenige Tage vor seiner Ankunft in Alexandrien verlassen, und zwar in demselben Zustand, in dem er in Alexandrien ankam. Vom Hospital in Cairo hatte sich Patient direct nach Matarieh, einem etwa 7 km von Cairo entfernten Villenvorort begeben und daselbst bis zur Abreise nach Alexandrien bei einem seiner Verwandten gewohnt. Da sowohl in dem betr. Hospital in Cairo, wo Pat. verpflegt worden war, als auch in Matarieh während dieser ganzen Zeit kein einziger Cholerafall vorgekommen war, — somit Patient gar keine Gelegenheit gehabt hatte, mit dem Cholerainfectionsstoff in Berührung zu kommen —, da andererseits die ganze Vorgeschichte des Patienten genau von ärztlicher Seite festgestellt ist, — so ist auch in diesem

Falle schon vom epidemiologisch-klinischen Standpunkt aus Cholera mit grösster Wahrscheinlichkeit auszuschliessen.

Die bakteriologische Untersuchung der dünn-fäculenten gelbbraun gefärbten Dejecte ergab Folgendes: Originalpräparate bieten nichts Besonderes. In Peptonwasservorcultur massenhaft typisch geformte Vibrionen. Gelatineplatten aus Peptonwasser übersät mit typischen Colonieen (vielleicht etwas dunkler als Choleracolonieen). — Die Wiederholung der bakteriologischen Untersuchung am 4. und am 13. August ergab beide Male ein durchaus negatives Resultat, während sich der klinische Zustand des Patienten nicht wesentlich gebessert hatte; Patient wurde in Privatpflege entlassen.

Nr. Xa. Die Nicht-Choleracultur Xa ist neben der typischen (auch durch specifisches Serum verificirten) echten Choleracultur Nr. X aus einem in jeder Beziehung (epidemiologisch, klinisch und bakteriologisch) typischen Cholerafall gezüchtet; vergl. die Angaben sub Nr. X in Tabelle A.

Nr. XII. Aus den durchaus normal geformten Dejecten einer vollständig gesunden etwa 25 jährigen Araberin gezüchtet, die mit einer zur Cholera-Familiengruppe (I, II, VI) gehörigen, an echter Cholera erkrankten Frau in gleichem Hause wohnte, aber nicht der gleichen Familie angehörte. Auch können Beziehungen zwischen diesen beiden Frauen nur während einer einzigen Nacht nach der Erkrankung der letzteren (cholera-inficirten) Frau stattgefunden haben. Die Angehörigen der oben erwähnten Familiengruppe hatten nämlich in drei Häusern, und zwar in ganz verschiedenen Stadtvierteln gewohnt. Die Cholera war zuerst am 3. August bei zwei Familienmitgliedern (Mutter und Sohn) in dem einen Hause ausgebrochen; auf die Nachricht von der Erkrankung der Mutter waren die beiden Töchter, die in den beiden anderen Häusern mit ihren Familien wohnten, in's elterliche Haus geeilt und hatten dort eine Nacht und einen Tag geweilt. Erst am späten Abend des 4. August, als die Mutter bereits in der Agonie war, entschloss sich die Familie den Arzt herbeizurufen, und noch am gleichen Abend verliessen die Töchter, gleichfalls bereits beide cholerakrank, das elterliche Haus und kehrten zu ihren Familien zurück, woselbst sie am nächsten Morgen Seitens des Sanitätsbeamten aufgefunden und isolirt wurden. Die gesunde Nachbarin Nr. XII hatte also während einer Nacht mit der cholerakranken Frau im gleichen Hause gewohnt. — Wir geben diese Details so genau wieder, um auch vom epidemiologischen Standpunkte aus der Unhaltbarkeit einer etwa geltend zu machenden Annahme entgegen zu treten, als habe es sich im Fall XII nur um einen (durch Aufenthalt im Darm einer gesunden, vielleicht unempfänglichen Person soweit veränderten Choleravibrio gehandelt, dass er neben allen seinen sonstigen Eigenschaften auch die specifische Agglutinabilität verloren hätte. Ganz abgesehen davon, dass eine solche Annahme an sich durchaus willkürlich und unbewiesen wäre, so würde sie gerade im gegebenen Falle besonders unzutreffend sein, indem die Zeit zwischen der supponirten Infection des Falles XII und der Auffindung des Vibrio im Stuhlgang nur zwischen 12 und 24 Stunden betrug und eine so tiefgreifende Umwandlung eines Vibrio jedenfalls nicht in so kurzer Zeit erfolgen könnte; um so weniger, als der zur gleichen Familie gehörige „Cholerаträger“ Nr. VI unter durchaus analogen zeitlichen Verhältnissen der Infection ganz typische Choleravibrionen aufwies. —

Es handelt sich hier einfach um ein zufälliges Zusammentreffen des Befundes choleraähnlicher Vibrionen im Darm einer gesunden Person einerseits mit einer (übrigens recht losen) Beziehung dieser Person zu einem echten Cholerafall andererseits. — Bemerkenswerth ist endlich, dass der Vibrionenbefund in der Peptonwasser-Vorcultur nur spärlich war!

Nr. XXXI. Arabischer Koch, 40 Jahre alt, am 7. November in seiner Wohnung in einem östlich von Alexandrien (bei Ramleh) gelegenen Araberdorf, todt aufgefunden. Nach eingezogener Erkundigung kann die Krankheitsdauer nur kurz (etwa 24 ^{h}) gewesen sein; der äussere Leichenbefund war typisch für Cholera. In der gleichen Wohnung folgte nach zwei Tagen ein zweiter typischer, gleichfalls tödtlicher Cholerafall (der leider nicht zur bakteriologischen Untersuchung gelangt ist). — Im Fall Nr. XXXI hat es sich daher aller Wahrscheinlichkeit nach um einen echten Cholerafall gehandelt, mit gleichzeitigem zufälligen Befund eines choleraähnlichen Vibrios, und die von der Agarplatte zur Weiterzüchtung abgeimpfte Colonie war gerade eine Colonie des letzteren Vibrio.

Nr. XXXIV. 18 jähriger Araber, am 13. November in seiner Wohnung (im Süden der Stadt) todt aufgefunden. Aeusserer Leichenbefund typisch für Cholera. Wahrscheinlich echter Cholerafall mit zufälligem gleichzeitigen Befund von choleraähnlichen Vibrionen.

Nr. XXXV. Araberin, 20 Jahre alt, am 13. November in Kharabah, einer aus mehreren Araberdörfern und Beduinenniederlassungen bestehenden, im Osten Alexandriens, in der Nähe von Abonkir gelegenen Ortschaft, — in ihrer Wohnung todt aufgefunden. Aussehen der Leiche typisch für Cholera.

Tags darauf wurde in der gleichen Wohnung ein anderer Cholerafall (Frau von 25 Jahren) todt aufgefunden; Leichenbefund typisch; bakteriologische Untersuchung ergiebt den echten Choleravibrio Nr. XXXVIII, vergl. Tabelle A.

Hiernach ist Fall XXXV sicher auch als Cholerafall anzusehen; mit gleichzeitigem Befund eines choleraähnlichen Vibrio, welch letzterer zufällig allein von der Agarplatte abgeimpft wurde; (vergl. das bei Nr. XXXI Gesagte).

Nr. L. Grieche, etwa 25 Jahre alt, am 19. November als choleraverdächtig gemeldet, aber am 23. November durch den behandelnden Arzt als geheilt bezeichnet. Die mit Nr. L bezeichnete Cultur stammt von einer Colonie aus der (aus Peptonwasservorcultur gezüchteten) Agarplatte, die bei der ersten Abimpfung Vibrionen vom morphologischen Aussehen des Choleravibrio aufwies. Zwei andere Colonieen der gleichen Platte Nr. LXIV und LXV erwiesen sich schon bei der ersten Abimpfung als aus sehr langen schlanken (morphologisch unverdächtigen) Vibrionen bestehend; Colonie LXV erschien etwas dicker. Da die spätere Untersuchung die völlige Identität dieser drei von drei verschiedenen Colonieen der gleichen Agarplatte gezüchtete Vibrionen ergab, so sind dieselben nur als eine Cultur zu zählen. — Wahrscheinlich kein Cholerafall.

Nr. LII. 4 jähriger arabischer Knabe in Kharabah am 19. November an klinisch typischer Cholera erkrankt und am gleichen Tag verstorben.

Der Kranke ist von einem zuverlässigen europäischen Arzt gesehen worden. Mit Rücksicht auf diesen klinischen Befund und das Vorkommen innerhalb der wohlcharakterisirten ziemlich heftigen Dorfepidemie von Kharabah (vgl. Tabelle A, Nr. XXXVIII—XLVI, LIII—LXI) ist dieser Fall als echter Cholerafall anzusehen, in dem der Vibrio Nr. LII nur einen accidentellen Befund darstellt.

Nr. LVI. Araberin, 50 Jahre alt, am 16. November in ihrer Wohnung todt aufgefunden; Leichenbefund, laut zuverlässiger ärztlicher Aussage, typisch für Cholera. — Fall ebenso wie Nr. LII als echter Cholerafall mit accidentellem Nebenbefund eines anderen Vibrio zu beurtheilen. — Besonders bemerkenswerth ist, dass die beiden Fälle Nr. LVI und LII nicht bloss der gleichen Dorfgruppe, sondern sogar dem gleichen kleinen Dorf (Ezbeh el Asr) angehören, und dass trotzdem die beiden Vibrionen von einander verschieden sind; wahrscheinlich hat in den schmalen Irrigationscanälen, denen das Trinkwasser des Dorfes (vor Erbohrung von Abyssinierbrunnen) entnommen wurde, eine reichliche Vibrionenflora vegetirt.

Nr. LXII. Araberkind, 2 Jahre alt, am 28. November in seiner Wohnung im äussersten Westen der Stadt todt aufgefunden. Wochen lang vor- und nachher war dieser ganze Stadttheil völlig frei von Cholera. Die in der Peptonwasservorcultur in grosser Zahl gefundenen Vibrionen liessen schon nach ihrem morphologischen Verhalten vermuthen, dass es sich nicht um Cholera handle, — ein Verdacht, der durch Anwendung der Agglutination bestätigt wurde. — Wahrscheinlich kein Cholerafall.

Nr. LXIV und LXV, vgl. oben bei Nr. L.

Nr. LXXVI. Arabisches Mädchen, 10 Jahre alt, am 27. December in seiner Wohnung im äussersten Westen der Stadt todt aufgefunden. Ganz isolirter Fall; Wochen lang vor- und nachher kein Cholerafall in der ganzen Umgebung vorgekommen. — Der im Peptonwasser in reichlicher Menge gefundene Vibrio zeigte bereits ein ganz abweichendes morphologisches Verhalten (lange dünne, schwach gekrümmte Stäbchen); negativer Ausfall der Serumreaction. — Wahrscheinlich kein Cholerafall.

Nr. LXXVII. Arabisches Mädchen, 2 Jahre alt, am 28. December todt aufgefunden.

Nr. LXXVIII. Arabischer Knabe, 8 Jahre alt, am 29. December todt aufgefunden.

Nr. LXXIX und LXXXV werden am besten gemeinsam besprochen, da sie in der gleichen Familie bei Sohn (LXXIX) und Mutter (LXXXV), und zwar bei jedem dieser Fälle erst in der Reconvalescenz gefunden wurden, und sowohl vom Choleravibrio als auch unter sich sowohl durch morphologische und culturelle Merkmale als auch durch Agglutination (Serum LXXXV agglutinirt nur Cultur LXXXV, nicht aber Cultur LXXIX!) deutlich unterschieden sind, wenn auch die Aehnlichkeit zwischen den beiden Nicht-Cholera culturen eine sehr weitgehende ist.

Am 31. December wurde Dr. Gotschlich zu einem jungen (20 Jahre alten) Syrier gerufen, der, nach Aussage des behandelnden Arztes, schon seit 5 Tagen mit Brechdurchfall erkrankt war und besonders Tags vorher die klinischen Symptome eines typischen algiden Choleraanfalles dargeboten hatte. Auch am 31. December (und noch mehr am 2. Januar) war der Allgemeinzustand sehr suspect; die Dejectionen waren jedoch stets dunkelgrünbraun bis schwarz. Die an diesen bei den Tagen vorgenommene Untersuchung mittels Peptonwasser lieferte beide Male ein durchaus negatives Resultat quoad Cholerabacillus; jedoch liessen sich auf den von Peptonwasser angelegten Agarplatten vom 2. Januar spärliche Colonieen des Vibrio LXXIX züchten, der schon durch sein morphologisches Verhalten sich als gänzlich verschieden vom Choleravibrio erwies.

In völlig unerwarteter Weise wurde die Sachlage geklärt, indem am 4. Januar die Mutter des Patienten, die denselben die ganze Zeit über gepflegt hatte, unter allerdings leichten Allgemeinsymptomen, aber mit typischen Reiswasserstühlen erkrankte, aus denen sich der echte Choleravibrio ohne Mühe herauszüchten liess (Cultur LXXX). Da die Wohnung seit dem 31. December polizeilich abgesperrt war, — da ferner seit vielen Wochen in dem ganzen benachbarten Stadtviertel kein einziger Cholerafall vorgekommen war — und da auch alle sonstigen Infectionsgelegenheiten auszuschliessen waren (Trinkwasser einwandfrei!) —, so muss als sicher angenommen werden, dass sich die Mutter von ihrem Sohne aus angesteckt hat, und dass der letztere wirklich Cholera gehabt hatte. Der negative Ausfall der zweimaligen Untersuchung erklärt sich wohl dadurch, dass Patient am 31. December schon seit einer Woche krank war und dass die Cholerabacillen zur Zeit der Untersuchung bereits abgestorben waren (vgl. oben die fäculente Beschaffenheit der Dejecte).

Das Merkwürdigste aber ist, dass eine erneute bakteriologische Untersuchung der Dejecte der Mutter am 18. Januar zwar Abwesenheit des Cholerabacillus ergab, aber das Vorhandensein des von Cholera grundverschiedenen Vibrio Nr. LXXXV erwies, der, obzwar dem Vibrio Nr. LXXIX sehr ähnlich, doch von demselben morphologisch, sowie durch die Immunitätsreactionen unterschieden werden kann.

Fassen wir die epidemiologisch-klinischen Angaben dieser Tabelle B zusammen (und berücksichtigen wir, dass die Culturen L, LXIV und LXV natürlich nur als eine einzige Cultur gezählt werden können), so ergiebt sich, dass von den 16 Nicht-Choleraculturen (die 16 Krankheitsfällen entsprechen) keine einzige zwei Mal in der gleichen Familie vorkommt; die beiden Culturen Nr. LXXIX und LXXXV, die bei zwei Individuen der gleichen Familie gefunden wurden, sind deutlich von einander zu unterscheiden. — Dahingegen kann der gleiche Vibrio in zwei räumlich und zeitlich gänzlich getrennten Fällen vorkommen; so ist der in Alexandrien am 21. August gefundene Vibrio X mit dem im Frühjahr desselben Jahres in der Pilgerquarantänestation El Tor auf der Sinaihalbinsel gefundenen Vibrio „El Tor II“ völlig identisch. — In 5 Culturen von 16 handelt es sich um Fälle (Nr. XXXI, XXXV,

LII, LVI, LXXIX), die nach ihrem klinischen und epidemiologischen Verhalten als Cholerafälle angesprochen werden müssen, indem in der gleichen Familie ein zweiter typischer Cholerafall nachfolgte. In diesen Fällen ist offenbar neben dem echten Choleravibrio als zufälliger Begleiter noch der choleraähnliche Vibrio vorhanden gewesen. Direkt bewiesen wird diese Vermuthung durch das Beispiel zweier weiterer Fälle (X und LXXXV), in denen beide Vibrionen (der echte Cholerabacillus und der ähnliche Vibrio) faktisch in demselben Falle gefunden wurde, und zwar entweder gleichzeitig und in der gleichen Stuhlprobe (X und Xa), oder bei den zwei successiven Untersuchungen. Die Frage, weshalb denn in den anderen 5 Eällen der intermittirende ähnliche Vibrio, nicht auch der Cholerabacillus, gefunden wurde, wird weiter unten, bei Besprechung der Untersuchungstechnik, ihre Lösung finden.

Gegenüber diesen 7 Cholerafällen, in denen als accidenteller Befund choleraähnliche Vibrionen auftreten, sind dann andererseits 5 Fälle zu nennen (IV, V, XII, LXII, LXXVI), für die aus epidemiologischen Gründen Cholera als sehr unwahrscheinlich zu bezeichnen ist. Endlich bleiben 4 Fälle (XXXIV, L, LXXVII, LXXVIII) übrig, in denen mangels näherer epidemiologischer Angaben eine sichere Entscheidung, ob es sich um Cholera gehandelt habe oder nicht, unmöglich ist; doch spricht das klinische Bild in einem dieser Fälle (XXXIV) mehr für, in einem anderen (L) mehr gegen Cholera.

Schliesslich muss noch einiger Lücken und Unvollständigkeiten gedacht werden, die den in Alexandrien gemachten Untersuchungen anhaften, die aber unter den gegebenen äusseren Verhältnissen, im Sturm und Drang einer grossen Choleraepidemie, unvermeidlich waren. Hierher gehört zunächst, dass in keinem Falle Originalplatten direct aus den Dejecten gemacht wurden; so können wir über die Menge, in denen sich die choleraähnlichen Vibrionen in den betreffenden Fällen ursprünglich (vor der Anreicherung durch das Peptonwasserverfahren) vorfanden, nichts Sicheres aussagen. Immerhin sprechen für die aus allgemeinen Erwägungen abzuleitende Annahme, dass es sich meist nur um eine relativ geringe Zahl dieser (ja nur zufällig, etwa aus dem Trinkwasser in den Darm gelangten) Vibrionen handeln wird, auch zwei directe Beobachtungen. Erstens nämlich waren die Vibrionen auch im Peptonwasser bisweilen nur in spärlicher Anzahl zu finden (vgl. Culturen XII und LXXIX); zweitens boten die aus den Dejecten angelegten Originalpräparate (z. B. in den Fällen IV und V) nichts Besonderes, speciell keine irgend wie auffallende Anwesenheit von Vibrionen. Leider waren Originalpräparate (aus Zeitmangel) nur in einer kleinen Minderheit von Fällen angelegt worden. Wir mussten uns nothgedrungen auf das praktisch Wichtigste

(Peptonwasser und Agarplatte) beschränken. Von der Agarplatte wurde zur Weiterzüchtung und Versendung nach Berlin in der Regel nur von einer einzigen Colonie abgeimpft; so erklärt es sich, dass in den 5 Fällen (XXXI, XXXV, LII, LVI, LXXIX) die nach ihrem klinischen und epidemiologischen Verhalten als echte Cholerafälle angesprochen werden mussten, doch der echte Choleravibrio nicht gefunden würde; die einzige zur Weiterzüchtung benutzte Colonie der Agarplatte war eben zufällig eine solche des choleraähnlichen Vibrio, neben der auf der gleichen Platte möglicher Weise echte Choleracolonieen vorhanden gewesen sein konnten. Andererseits ist allerdings auch die Möglichkeit nicht direct von der Hand zu weisen, dass einmal bei gleichzeitigem Vorhandensein des Koch'schen Cholerabacillus und eines anderen Vibrio der letztere den echten Choleraerreger in der Peptonwassercultur überwuchert. Die Folgerungen, die sich daraus für die praktische Choleradiagnose ergeben, werden später, bei Besprechung des Peptonwasserverfahrens, gewürdigt werden. — Endlich muss noch eines Missstandes gedacht werden, welcher bei der Art der Materialentnahme bei unseren todt aufgefundenen Fällen vorlag. Unter den gegebenen äusseren Verhältnissen war die Leichenöffnung, selbst nur behufs Entnahme einer Dünndarmschlinge, nur bei den ersten Fällen möglich, musste aber später fast stets unterbleiben; unter solchen Umständen blieb nichts Anderes übrig, als mittels einer Sonde möglichst tief in das Rectum einzugehen und auf diese Weise das Material zu entnehmen. Es ist ja bekannt, dass derartiges Material nicht so geeignet für die Auffindung von Vibrionen ist, wie der Dünndarminhalt, weil die Vibrionen in dem, oft ziemlich stark sauer reagirenden, Dickdarminhalt zu Grunde gehen können.

Morphologische Unterschiede der Einzelindividuen der echten Choleraculturen.

Die Differenzen beziehen sich auf Grösse, Krümmung und Beweglichkeit der Culturen. Die durchschnittliche Länge der einzelnen Vibrionenexemplare schwankt zwischen 1 und 3 μ. Eine Gruppe von Culturen weist constant ganz kurze Individuen auf mit ganz geringer Krümmung. Nur an einer Minderzahl der gefärbten Individuen erkennt man, dass die Reincultur aus Kommabacillen besteht; die meisten Exemplare dieser Vibrionen erscheinen dagegen als kurze, ovoide Stäbchen, oft sogar kokkenähnlich. In Bezug auf Wachsthum in Gelatineplatten, Thierpathogenität, Agglutination, Bakteriolyse verhalten sich diese Culturen absolut typisch, so dass an ihrer Choleranatur nicht zu zweifeln ist, obwohl selbst der Geübteste hier nicht aus dem mikroskopischen Bilde sagen könnte, dass

er es mit einer Reincultur von Kommabacillen zu thun hat. Es beziehen sich diese Angaben über Morphologie ausnahmslos auf solche Culturen, die mit den unten noch zu besprechenden Methoden absolut sicher als echte Choleraculturen identificirt sind. Vor Allem ist mit den Culturen auch durch Immunisirung ein Serum an Kaninchen hergestellt, welches mittels Agglutination und Bakteriolyse Einfluss nur auf echte Choleraculturen ausübt. (Vgl. Tabelle II.)

Eine zweite Gruppe von Cholerastämmen enthält Individuen, welche bei schöner gebogener Form eine mittlere Länge besitzen; die Mehrzahl der Individuen imponirt ohne Weiteres als typische Kommabacillen. Zur dritten Kategorie gehören Culturen mit Vibrionen, welche ausserordentlich lang und schlank und dabei kaum gekrümmt sind, sondern in der Mehrzahl als gerade Stäbchen an die Bacillen des malignen Oedems (Vibrion septique), wenn auch in erheblich kleineren Dimensionen, erinnern. Nicht nur bei gewöhnlicher Fuchsinfärbung, sondern auch bei Anwendung der Zettnow'schen Geisselfärbungsmethode treten diese Unterschiede zu Tage. Trotzdem sämmtliche Culturen (mit Ausnahme von Nr. III) wohlerhaltene Geisseln aufweisen, waren doch die Unterschiede in der Beweglichkeit bei den einzelnen Stämmen grosse, sowohl im Thierkörper wie in Bouillonculturen. Durch häufige Uebertragungsversuche schlecht beweglicher Culturen von Peptonröhrchen auf Peptonröhrchen kann man zwar die Bewegungsfähigkeit der Individuen verschiedener Culturen heben, aber es blieben stets erhebliche Unterschiede bei diesen frischen ägyptischen Culturen, die im Uebrigen unter den gleichen Bedingungen gehalten und gleichaltrig, vom Zeitpunkt der Isolirung ab gerechnet, sind, bestehen.

Bekannt ist, dass die alten, lange in den Laboratorien fortgezüchteten Choleraculturen, die meist aus der letzten deutschen Choleraepidemie stammen, in der Regel ausserordentlich lange und sehr wenig gekrümmte Vibrionen enthalten. Eine dieser Culturen, die in vielen Laboratorien unter der Bezeichnung Cholera Pfeiffer vorhanden ist (dieselbe ist von Kolle im Juli 1893 aus den Fäces des an Cholera erkrankten Hrn. Prof. Pfeiffer isolirt), weist diese Eigenthümlichkeit in erhöhtem Maasse auf. Sie ist auch schwerer färbbar als die ägyptischen frischen Culturen, welche sich mit verdünnter Fuchsinlösung gut und schnell färben. Die Beweglichkeit der Cultur Pfeiffer im Reagensglase ist keine sehr starke; im Thierkörper wird die Cultur, obgleich sie sich darin vermehrt, sehr rasch völlig unbeweglich.

Aus dem Gesagten geht hervor, dass die morphologischen Charaktere der Einzelindividuen einer Vibrionencultur zu einer Arterkennung allein durchaus nicht genügen.

Tabelle II. **Morphologische und**

Laufende Nr.	Bezeichnung der Cultur	Form im mikroskopischen Bilde	Beweglichkeit im hängenden Tropfen
1	Cultur Pfeiffer	ziemlich länger, dünner kaum gebogener Vibrio	beweglich
2	„ Hankin	mittelgrosser, stärker gebogener Vibrio	„
3	„ Metchnikoff	stark gebogener Vibrio	sehr beweglich
4	„ Nordhafen	desgl.	„ „
5	„ Aegypt. I	kurzer, wenig gebog. Vibr.	gut „
6	„ „ II	desgl.	„ „
7	„ „ III	ganz kurzer wenig gebog. Vibr.	sehr schlecht beweglich
8	„ „ IV	etwas grösser u. stärker gebog. wie III	unbeweglich
9	„ „ V	grosse gebogene Stäbchen	gut beweglich
10	„ „ VI	ganz kurzer wenig gebog. Vibr.	sehr „
11	„ „ VII	mittelgrosse, leicht gebogene Stäbchen	gut „
12	„ „ VIII	desgl.	sehr „
13	„ „ IX	desgl.	„ „
14	„ „ Xa[1]	zieml. kurze, gebogene Vibr.	gut „
15	„ „ XI	mittelgr., leicht gebog. Vibr.	„ „
16	„ „ XII	kurze, gut gebog. Kommaform	„ „
17	„ „ XIII	mittelgr., leicht gebog. Vibr.	„ „
18	„ „ XIV	todt	
19	„ „ XV	mittelgr., leicht gebog. Vibr.	„ „
20	„ „ XVI	todt	
21	„ „ XVII	mittelgr., leicht gebog. Vibr.	„ „
22	„ „ XVIII	desgl.	„ „
23	„ „ XIX	desgl.	„ „
24	„ „ XX	desgl.	„ „
25	„ „ XXI	desgl.	„ „
26	„ Messina	mittelschlankes, mässig gebogenes Stäbchen	„ „

[1] Cultur X (Cholera) ist, wie oben bereits gesagt, nicht näher untersucht, weil sie abhanden gekommen ist.

culturelle Eigenschaften der Culturen.

Wachsthum in Gelatine	Anzahl der Geisseln	Cholera-Roth-Reaction	Dos. letal. min. für Meerschw. (intraperitoneal)	Pfeiffer'scher Versuch	Taubenpathogenität (intramuscul.)	Cholera?
	1	+	1/4 Oese	positiv	0	ja
	1	+		„	0	ja
stark verflüssigende, theils dunklere, gelb gefärbte, glattrandige u. mässig stark granul., theils hellere, aufgelockerte u. gröber granul. Colonieen	1	+		negativ	+	nein
	1	+		„	+	nein
typ. Wachsthum; neben grösstentheils glatten viele dunklere stärker granul. Colonieen	1	+	1/4 Oese	positiv	0	ja
wie Aegypt. I, doch nur vereinzelte stärker granul. Col. mit deutl. Verflüssigungszone	1	+	1/10 „	„	0	ja
typ. Colonieen, ganz vereinz. bräunl., stärker granul. Col.	1	+	1/5 „	„	0	ja
helle fein und dunkle gröber granul. Colonieen	1	+	1/10 „	negativ	0	nein
wie Aegypt. IV	1	+	1/10 „	„	+	nein
helle und dunkle Colonieen, typisches Wachsthum	1	+	1/10 „	positiv	0	ja
fast nur glatte helle Colonieen, typisches Wachsthum	1	+	1/8 „	„	0	ja
nur helle, glatte, feingranul. Col.	1	+		„	0	ja
desgl.	1	+	1/8 „	„	0	ja
grösstentheils dunklere, aber nicht so deutlich wie bei Chol. granul. Col.; einzelne feinere u. hellere Col.	1	+ schwach		negativ	+	nein
typisches Wachsthum: beide Typen	1	+	1/8 „	positiv	0	ja
helle, feingranulirte Colonieen, z. T. in Blattform	1	meist Andeutung +, zeitweise 0	1/4 „	negativ	0	nein
typisches Wachsthum; fast nur helle, feinkörnige Col.	1	+	1/10 „	positiv	0	ja
auf Originalplatte überwiegend dunkle, daneben helle Col. und Blattformen. Auf I-Verdünnungsplatte fast nur helle Colonieen	1	+	1/6 „	„	0	ja
wie Aegypt. XV	1	+	1/4 „	„	0	ja
desgl.	1	+	1/6 „	„	0	ja
desgl.	1	+	1/6 „	„	0	ja
überwiegend glatte Colonieen	1	+	1/15 „	„	0	ja
desgl.	1	+	1/3 „	„	0	ja
	1	+		„	0	ja

Tabelle II

Laufende Nr.	Bezeichnung der Cultur	Form im mikroskopischen Bilde	Beweglichkeit im hängenden Tropfen
27	Cultur El Tor I	mittelgr., gut gebog. Vibrio	gut beweglich
28	„ El Tor II	kurzer, gut gebog. Vibr.	„ „
29	„ Moncha	mittelgr., leicht gebog. Vibr.	„ „
30	„ Maassen	kurzes, stark gebog. Stäbchen	„ „
31	„ Aegypt. XXII	kurzes, gut gebog. Stäbchen	schwach „
32	„ „ XXIII	desgl.	gut „
33	„ „ XXIV	ganz lange, schlanke Stäbchen	stark „
34	„ „ XXV	plump, kurz, Kommaform	gut „
35	„ „ XXVI	kurz, gebogen	lebhaft „
36	„ „ XXVII	kurz, fast grau (Coccob.)	sehr lebhaft „
37	„ „ XXVIII	kurz, gebogen	lebhaft „
38	„ „ XXIX	mittellang, schön gekrümmt	sehr lebhaft „
39	„ „ XXX	lang, schlank, gebogen	gut „
40	„ „ XXXI	desgl.	lebhaft „
41	„ „ XXXII	mittellang, mässig schlank	„ „
42	„ „ XXXIII	todt	
43	„ „ XXXIV	dick, plump, wenig gebog.	„ „
44	„ „ XXXV	lang, schlank, wenig gebog.	
45	„ „ XXXVI	kurz, gebogen	„ „
46	„ „ XXXVII	schön gebogen, ganz kurz	„ „
47	„ „ XXXVIII	kurz, plump	unbeweglich
48	„ „ XXXIX	todt	
49	„ „ XL	mittelschlank, schön gebog.	ausserordentlich lebhaft beweglich
50	„ „ XLI	desgl.	sehr beweglich
51	„ „ XLII	desgl.	lebhaft „
52	„ „ XLIII	todt	
53	„ „ XLIV	todt	

*) Bei den wenig virulenten Culturen, bei denen die Dosis lethalis grösser als $^1/_2$ Oese am Leben blieben, aber im Bauchhöhlenexsudat das Phänomen der Kügelchenbildung ein-

(Fortsetzung).

Wachsthum in Gelatine	Anzahl der Geisseln	Cholera-Roth-Reaction	Dos. letal. min. für Meerschw. (intra-peritoneal)	Pfeiffer'scher Versuch	Tauben-pathogenität (intramuscul.)	Cholera?
überwiegend glatte Colonieen	1	+		positiv	0	ja
desgl.	1	+		negativ	+	nein
desgl.	1	+		positiv	0	ja
	1	+		negativ	0	nein
mehr helle Colonieen, nur wenige trübe gröber granulirte	1	+	1/4 Oese	positiv	0	ja
fast nur helle, feingranulirte Col., wenige trübe	1	+	1/8 "	"	0	ja
fast nur helle, feingranulirte Col.	1	+	1/8 "	"	0	ja
nur trübe, grob granulirte, unregelm. begrenzte, bräunliche Colonieen, auch in I-Verdünnung nach 18 Std. ziemlich stark verflüssigt	1	+	1/8 "	"	0	ja
neben spärlichen typischen überwiegend trübe, deutl. grobgranulirte Colonieen. Schlingenbildung	1	+	1/3 "	"	0	ja
wie 26, trübe Colonieen, nur weniger grob granulirt	1	+	> 1/2 "	" *)	0	ja
helle und trübe Colonieen. Schlingenbildung. Die trüben grobgranulirt	1	+	> 1/2 "	"	0	ja
nur helle, feingranulirte runde Col.	1	+	1/4 "	"	0	ja
mehr helle Col., weniger feingranul. dunkle Col. Schlingenbildung	1	+	1/3 "	"	0	ja
bräunliche, stark verflüssigende Col.	1	+	1/8 "	negativ	0	nein
überwiegend trübe, nicht so stark granulirte Col.	1	+	1/10 "	positiv	0	ja
ganz unregelmässige, bräunliche, grobgranulirte, stark verflüssigende Col.	1	+	1/10 "	negativ	0	nein
sehr dicke, dunkle, grobkörnige Col. mit zackigem Rande	1	+	1/4 "	"	0	nein
überwiegend trübe Col., grobkörnig, weniger helle	1	+	> 1/2 "	nicht möglich	0	ja
überwiegend helle Colonieen, weniger dunklere trübe von mittlerer Körnung. Schlingenbildung bei den hellen	1	+	1/4 "	positiv	0	ja
fast nur helle feinkörnige Col.	1	+	> 1/2 "	nicht möglich	0	ja
überwiegend helle Col., weniger trübe stärker granulirte	1	+	1/2 "	positiv	0	ja
weniger helle, mehr bräunliche, runde, gröber granul. Col., verflüssigt stärker auch bei I-Verdünnung nach 18 Std.	1	+	1/2 "	"	0	ja
fast nur helle, feinkörnige, runde, typische Colonieen	1	+	> 1/2 "	nicht möglich	0	ja

war, ist der Pfeiffer'sche Versuch als positiv auch in den Fällen bezeichnet, wo die Thiere wandsfrei (d. h. unter Heranziehung von Controlthieren) nachgewiesen werden konnte.

Tabelle II

Laufende Nr.	Bezeichnung der Cultur	Form im mikroskopischen Bilde	Beweglichkeit im hängenden Tropfen
54	Cultur Aegypt. XLV	mittellang, deutliche Kommaform	lebhaft beweglich
55	„ „ XLVI	sehr kurzer, mässig gebog. Vibrio	„ „
56	„ „ XLVII	todt	
57	„ „ XLVIII	kurz, plump	gut „
58	„ „ XLIX	todt	
59	„ „ L	sehr schlank u. lang, gerade	ziemlich lebhaft „
60	„ „ LI	schlank, wenig gebogen	sehr „ „
61	„ „ LII	kurz, plump	mässig „
62	„ „ LIII	mittellang, deutlich gebogen	sehr „
63	„ „ LIV	lang, schlank, gebogen	wenig „
64	„ „ LV	mässig schlank, gebogen	sehr „
65	„ „ LVI	plump, ohne Kommaform	ziemlich gut „
66	„ „ LVII	kurze Kommaform	gut „
67	„ „ LVIII	mittelschlanke Kommaform	sehr gut „
68	„ „ LIX	desgl.	sehr lebhaft „
69	„ „ LX	kurze Kommaform	„ „ „
70	„ „ LXI	kurze, schlanke Kommaform	sehr wenig „
71	„ „ LXII	ganz kurzes Stäbchen	gut „
72	„ „ LXIII	kurze, mittelschlanke Vibr.	sehr „
73	„ „ LXIV	lang, schlank, kaum gebogene Vibrionen, z. T. in Fäden (73–74)	mässig „
74	„ „ LXV		„ „
75	„ „ LXVI	kurzes gebogenes Stäbchen	lebhaft „

(Fortsetzung).

Wachsthum in Gelatine	Anzahl der Geisseln	Cholera-Roth-Reaction	Dos. letal. min. für Meerschw. (intraperitoneal)	Pfeiffer'scher Versuch	Tauben-pathogenität (intramuscul.)	Cholera?
überwiegend helle grobgranulirte Col., vereinzelte dunklere grobgranulirte	1	+	>1/2 Oese	nicht möglich	0	ja
Kleine feingranul. helle Col., vereinzelte grössere dunklere grobgranulirte	1	+	1/8 „	positiv	0	ja
überwiegend grobgranul. dunklere Col., aber auch viele feingranul. hellere Col.	1	+	>1/2 „	nicht möglich	0	ja
ganz schwach granul. helle u. dunkle Col. Fast keine Verflüssigung. Glatt	4—8	0	>1/2 „	negativ	0	nein
meistens helle grobgranulirte Col., dazwischen dunklere grobgranul. Col.	1	+	1/8 „	positiv	0	ja
meist dunklere grobgranulirte Col., dazwischen vereinz. helle grobgranul. Col.	1	0	>1/2 „	negativ	0	nein
fast nur kleine, ganz feingranul. helle, glatte Col., ganz vereinzelte dunkle, gröber granulirte	1	+	>1/2 „	nicht möglich	0	ja
Orig. helle grobgranul. Col. mit unregelm. Rand, I-Verdünnung, u. feingranul. mit scharfem Rand	1	+	1/4 „	positiv	0	ja
grössere feinkörnige und kleinere grobgranul. helle Col.	1	+	1/4 „	„	0	ja
helle u. feingranul. Colonieen	1	0	>1/2 „	n. mögl.	0	nein
helle kleine, grob u. dunklere grössere feingranul. Col.	1	+	1/8 „	positiv	0	ja
helle kleinere grobgranul. u. dunklere grössere, etwas weniger grobgranul. Col.	1	+	1/5 „	„	0	ja
viele helle Col. (wenig verfl.), dazwischen dunklere grobgranul. (starkverfl.) (Platte war dicht)	1	+	>1/2 „	„	0	ja
	1	+	1/2 „	„	0	ja
meist helle feingranul. Col., dazwischen dunklere gröber granul. Col. mit unregelm. Rand	1	+	>1/2 „	„ *)	0	ja
meist grosse mittelhelle, gelbe, glattrandige, feingranulirte Col. (keine hellen, feinkörnige, typ.)	1	0	1/12 „	negativ	0	nein
meist helle feingranul. Col. mit nicht ganz glattem Rande, dazwischen grössere ebensolche	1	+	1/3 „	positiv	0	ja
Orig. lauter kleine helle Col. ohne bes. Charakter. I-Verdünnung lauter blasse, scharfconturirte, sehr fein granul. Col.	4	0	>1/2 „	negativ	0	nein
genau wie 64	4	0	>1/2 „	„	0	nein
Orig. verflüssigt. I-Verdünnung neben olivgrauen wenige hellbraune Col. von unregelm. Contur, beide in gleicher Weise mittelgrob granulirt	1	+	1/4 „	positiv	0	ja

Tabelle II

Laufende Nr.	Bezeichnung der Cultur	Form* im mikroskopischen Bilde	Beweglichkeit im hängenden Tropfen
76	Cultur Aegypt. LXVII	ganz kurzes, gebog. Stäbchen	lebhaft beweglich
77	„ „ LXVIII	desgl.	sehr „
78	„ „ XIX	ziemlich kurzes, gebogenes Stäbchen	lebhaft „
79	„ „ LXX	desgl.	„ „
80	„ „ LXXI	desgl.	sehr lebhaft „
81	„ „ LXXII	mittelschlanke, gebogene Stäbchen	gut „
82	„ „ LXXIII	desgl.	sehr „
83	„ „ LXXIV	kurzes, gebogenes Stäbchen mit Kommaform	lebhaft „
84	„ „ LXXV	kurze, dicke Vibrionen	sehr „
85	„ „ LXXVI	lange, schlanke Stäbchen	gut „
86	„ „ LXXVII	mittellange, schlanke Vibr.	sehr „
87	„ „ LXXVIII	ganz kurzes Stäbchen	Molekularbewegung
88	„ „ LXXIX	grosse schlanke Stäbchen (Fäden)	schwerfällige, wurmartige Bewegung
89	„ „ LXXX	kleine, gebogene Stäbchen	stark beweglich
90	„ „ LXXXI	kurze Kommaform	gut „
91	„ „ LXXXII	desgl.	lebhaft „
92	„ „ LXXXIII	plumpe Kommaform	„ „
93	„ „ LXXXIV	gedrungene, kurze Kommaform	„ „
94	„ „ LXXXV	ziemlich langer, schlanker Vibrio	„ „
95	Chol. Jaffa	schön gebogener, mittelschlanker Vibrio	ausserordentlich lebhaft beweglich

(Fortsetzung).

Wachsthum in Gelatine	Anzahl der Geisseln	Cholera-Roth-Reaction	Dos. letal. min. für Meerschw. (intraperitoneal)	Pfeiffer'scher Versuch	Tauben-pathogenität (intramuscul.)	Cholera?
ganz helle weisse, feingekörnte, daneben dunkl. grobgekörnte, aufgelockerte Col.	1	+	$^{1}/_{4}$ Oese	positiv	0	ja
ganz helle, grosse, aufgelockerte Col., daneben etwas dunklere u. feiner gekörnte Colonieen	1	+	$^{1}/_{2}$ „	„	0	ja
ziemlich scharf umschriebene, feingekörnte helle, daneben kleinere, mehr aufgelockerte dunkle Col.	1	+	$>^{1}/_{2}$ „	„ *)	0	ja
dunkle feingekörnte, daneben noch dunklere grobgekörnte Col.	1	+	$>^{1}/_{2}$ „	nicht möglich	0	ja
mitteldunkle, grosse, feingekörnte, dazw. kleinere, dunklere, aufgelockerte Col.	1	+	$>^{1}/_{2}$ „	positiv*)	0	ja
Orig. verflüssigt. I-Verdünnung neben dunklen (olivgrau) grobgranul. wenige helle (gelbbräunliche) aufgelock. Col.	1	+	$^{1}/_{3}$ „	„	0	ja
Orig. verflüssigt. I-Verdünnung helle, etwas aufgelockerte u. dunkle feiner granulirte Col.	1	+	$^{1}/_{12}$ „	„	0	ja
helle, kleine grob- u. dunklere, grössere, weniger grobgranul. Col.	1	+	$^{1}/_{12}$ „	„	0	ja
dunkle mittelgrob granul. Col.	1	+	$>^{1}/_{2}$ „	„ *)	0	ja
helle, glattrandige feingranul. Col.	4	0	$>^{1}/_{2}$ „	negativ	0	nein
scharfrandige feinkörn. Col., z. Th. von heller, z. gr. Th. von dunklerer Farbe	1	+	$^{1}/_{10}$ „	„	0	nein
nicht verflüss., helle, sehr scharfrandige Col., sehr feingekörnte oberflächl. Col., blattartig ausgebreitet	2–4	+		„	0	nein
helle glattrandige, feingranul. Col. u. grössere grobgranul. dunklere	2—6	0	$>^{1}/_{2}$ „	nicht möglich	0	nein
helle scharfumschriebene feingranulirte Col., daneben einige grobgranul.	1	+	$>^{1}/_{2}$ „	positiv	0	ja
überwiegend maulbeerförmige, stark granul. helle, stark lichtbrech. Col., daneben helle u. glatte	1	+	$^{1}/_{4}$ „	„	0	ja
überwiegend helle, stark lichtbrechende maulbeerförmige, glatte Col., daneben spärlich gelbe trübe, theils glatt, theils stark granulirt	1	+	$^{1}/_{3}$ „	„ *)	0	ja
vorwiegend trübe feingranulirte Col., daneben glatte, maulbeerförmige, stark lichtbrechende Col.	1	+	$>^{1}/_{2}$ „	„ *)	0	ja
maulbeerförmige, stark lichtbrechende helle u. glatte, helle scharfrandige, daneben spärliche gelbl. Col.	1	+	$^{1}/_{3}$ „	„	0	ja
glattrandige, scharf lichtbrechende, schwach granul., daneben weniger gelbliche, auch schwach granul. Col.	2—4	0	$>^{1}/_{2}$ „	negativ	0	nein
	1	+		positiv	0	ja

Ueber die Untersuchungen, welche Hr. Prof. Zettnow bezüglich des Verhaltens der Geisseln bei den 87 Vibrionenculturen angestellt hat, hat uns derselbe die folgenden Notizen gütigst überlassen:

„Die Färbung der Geisseln geschah nach meinem in der Zeitschrift für Hygiene Band 30 veröffentlichten Verfahren durch Beizung mit gerbsaurem Antimonoxyd und nachfolgender Versilberung. Da es sich in diesen Fällen nicht um Anfertigung von Musterpräparaten für Photographie handelte, sondern die kräftige Färbung der Geisseln für oculare Beobachtung genügte, so kam das in der Arbeit von Kolle: Ueber den jetzigen Stand der bakteriologischen Choleradiagnose[1], von mir beschriebene, etwas abgekürzte Verfahren unter Benutzung von 18- bis 20 stündigen Agarculturen zur Verwendung; es gestattete jedes Mal sechs Culturausstriche gleichzeitig in Arbeit zu nehmen und hat auch nicht ein Mal bei den 87 geprüften Stämmen versagt, sogar gezeigt, dass die Geisseln bei ihnen hinsichtlich der Dicke erheblich verschieden sind, da bei völlig gleicher Behandlung der Präparate der eine Stamm sehr kräftige, ein anderer dem Anscheine nach ebenso bewegliche, bedeutend zartere Geisseln zeigte.

Ein gut gelungenes Präparat zeigt auf völlig hellem und klarem, nicht etwa gelbem Untergrunde die schwarz gefärbten Geisseln; bei zu geringer Erhitzung erscheinen diese oft gelbbraun.

Die 65 durch die Serumreaction als echte Cholera gekennzeichneten Stämme zeigten ohne Ausnahme eine Polgeissel; hinsichtlich ihrer Länge und gewellten Form machten sich jedoch deutliche Unterschiede bemerkbar; auch in der Dicke zeigten sie eine solche Verschiedenheit, dass diese, da die Beizung und Behandlung von sechs gleichzeitig in Arbeit genommenen Ausstrichen möglichst gleichartig sich vollzog, nicht auf die Art und Weise der Präparation zurückgeführt werden konnte. Eine Gruppe kennzeichnet sich durch eine sehr kräftige Geissel, eine andere durch eine sehr zarte, ohne dass bei Beobachtung der lebenden Bakterien ein augenfälliger Unterschied in der Schnelligkeit der Bewegung sich hätte erkennen lassen, eine dritte Gruppe zeigt eine lange Geissel mit drei, selbst vier Wellen gegenüber einer vierten, bei welcher die Geisseln kürzer und nur an der Spitze seitwärts gebogen sind. Bei Benutzung einer jungen Cultur erscheinen bei diesen gut beweglichen Vibrionen mindestens 80 Procent, oft über 90 Procent im Präparat mit Geisseln; bei den weniger gut bis fast unbeweglichen (Stamm Aegypten III) nimmt die Zahl bedeutend ab, so dass man oft erst im zweiten Gesichtsfelde ein Geisselbacterium findet. Bei Stamm Aegypten III beobachtete ich im ganzen Präparat nur 5 Vibrionen mit Geisseln. Recht constant scheint auch die

---

[1] *Klin. Jahrbuch.* 1903. Bd. XI.

Kommaform bei einzelnen Stämmen sich zu erhalten. So wurde ich, ohne die Herkunft des Stammes bei der Beobachtung zu wissen, durch das Ansehen des einen Präparates (Nr. 2) lebhaft an die früher in den Laboratorien so häufig benutzte und zur Zeit eingegangene „Calcutta“-Cholera erinnert; dieses Präparat war von einer „Hankin“-Cholera, also indischen Ursprungs, angefertigt.

Unter den 22 Stämmen, welche durch Choleraserum nicht agglutinirt wurden, befanden sich 13 Vibrionen verschiedener Art, welche im Präparat von echten Cholerabakterien nicht zu unterscheiden waren. Ein Stamm erwies sich als mit langen, seitenständigen Geisseln versehen, 7 Stämme stellten mehrgeissliche Spirillen dar, deren Geisselbüschel, wenn intact, 4 bis 8 Geisseln zeigte, doch waren auch viele Individuen mit nur 3 bis 1 oder gar keiner Geissel versehen. Ich halte sie für identisch mit der sogenannten „Massauah“-Cholera, von welcher ich aus dem Jahre 1895 ein nach Löffler's Verfahren hergestelltes Geisselpräparat besitze.“

Gelatineplatten.

Die Gelatineplatten, welche früher das wichtigste, wenn nicht gar souveräne Differenzirungsmittel der Cholerabakterien von anderen choleraähnlichen Mikroorganismen waren, haben diese beherrschende Stellung in der Choleradiagnostik verloren. Dies hat seinen Grund einmal darin, dass die Agarplatten eingeführt sind, auf denen die Cholerabakterien viel üppiger und rascher bei der höheren Temperatur, bei der man sie verglichen mit Gelatineplatten halten kann, wachsen. Sodann aber ist die Gelatineplatte zwar ein sehr geeignetes Mittel, um Vibrionencolonieen von den übrigen Darmbakterien (es kommen in erster Linie die Colonieen des Bacterium coli in Frage) zu differenziren, aber sie ist weder ein absolut sicheres, noch objectives Unterscheidungsmittel für Vibrionencolonieen. Denn das, was man als das typische Wachsthum der Colonieen in Gelatine bezeichnet, ist keineswegs ein feststehender Begriff. Wir haben uns jetzt gelegentlich der Verarbeitung der frischen Culturen wiederholt davon überzeugen können, dass geübte Bakteriologen, welche viele Choleraculturen gesehen hatten, Colonieen, welche andere ebenso geübte Bakteriologen als typisch erklärten, für atypisch hielten, ja es ist uns häufig während der im Auftrage des Hrn. Cultusministers im Institut für Infectionskrankheiten abgehaltenen Choleracurse vorgekommen, dass Bakteriologen vom Fach die Colonieen von Vibironen, die sicherlich keine Choleravibrionen waren, für Colonieen dieser letzteren erklärten und umgekehrt. Wenn man nun noch bedenkt, dass das Wachsthum der Choleraculturen in der Gelatine nicht unerheblichen Aenderungen durch die Zusammensetzung, den Alkalitätsgrad u. s. w.,

Dinge, welche man doch nicht absolut gleichmässig herstellen kann, bedingt wird, so wird die früher allein ausschlaggebende Bedeutung der Gelatineplatten in anderer Weise corrigirt werden müssen. Da choleraähnliche Vibrionen nicht nur in den Dejecten Cholerakranker und -verdächtiger vorkommen können, sondern namentlich auch in weiter Verbreitung im Wasser vorhanden sind, so wird man aus den oben angeführten Gründen den Werth der Gelatineplatten anders beurtheilen als zu jener Zeit, wo ausser den Choleravibrionen andere choleraähnliche Mikroorganismen nicht bekannt waren. Heute aber, wo wir namentlich in Folge der Funde, die uns die letzte ägyptische Epidemie geliefert hat, wissen, dass auch im Darm von gesunden oder cholerakranken Menschen choleraähnliche Vibrionen nicht so selten vorkommen, muss man sich immer bewusst bleiben, dass uns die Gelatineplatten nur ein subjectives Kriterium darbieten können, weil wir ja nur aus dem Aussehen der Colonieen den Schluss herleiten: die betreffende Colonie ist eine Choleracolonie oder nicht. Als wesentliches Hülfsmittel bei der Stellung der Choleradiagnose ist natürlich die Gelatineplatte auch heute noch zu betrachten, namentlich in denjenigen Fällen, wo auf den direct aus Fäces oder Darminhalt hergestellten Gelatineplatten Vibrionencolonieen in grösserer oder geringerer Menge erscheinen. Denn wir kennen keine andere Darmkrankheit, bei welcher die stark lichtbrechenden Vibrionencolonieen in erheblicher Menge durch das Gelatineplattenverfahren gewonnen werden können, als eben **nur** die Cholera.

Für die Beurtheilung des Werthes der Gelatineplatte sind folgende Erwägungen nie zu vergessen:

Für die Erkennung der Choleracolonieen auf den Gelatineplatten ist es nothwendig, sich das Aussehen der sog. typischen Colonieen stets vor Augen zu halten. Für den Geübten, welcher das Aussehen vieler Choleraculturen in Gelatine von verschiedener Zusammensetzung studirt hat und alle Stadien der Entwickelung der Colonieformen genau kennt, sehen die Choleracolonieen auf dicht besäten Platten am charakteristischsten aus. Auf den Platten, die direct aus menschlichen Fäces oder Darminhalt hergestellt sind, trifft man am häufigsten das, was allgemein als typische Colonie bekannt ist. Aber neben diesen typischen Colonieen werden sehr häufig atypische angetroffen. In Platten, welche aus Reinculturen der Cholerabakterien hergestellt sind, können diese atypischen Colonieen überwiegen und so zu irrthümlichen Auffassungen führen, z. B. zu der Annahme, es handle sich um eine verunreinigte Cultur. Petri hat zuerst mit Präcision darauf hingewiesen, dass neben typischen in manchen Choleraculturen sog. atypische vorkommen, die er als „gelappte“

bezeichnet. Spätere Beobachtungen von Dönitz und Pfuhl zeigten, dass durch besondere Zusätze, z. B. durch Asparagin, zur Gelatine oder auch schon bei sehr niedrigem Procentgehalt derselben an Gelatine (3 bis 5 Procent), also in sehr weicher Gelatine die Choleracolonieen nicht als runde, hell lichtbrechende, wie mit kleinsten Glassplittern bestäubte Scheiben mit leicht gebuchtetem Rande erscheinen, sondern gelblich gefärbt, von gröberer Structur und mit unregelmässigem Rande, der zuweilen wie gefasert erscheint (Schlingenbildung), wie dies die alten aus der früheren Epidemie stammenden Laboratoriumsculturen jetzt fast stets aufweisen.

Die sorgfältige, darauf gerichtete Untersuchung der frisch aus Aegypten erhaltenen Culturen hier in Berlin hat keinen Zweifel daran gelassen, dass in sämmtlichen, von dort frisch erhaltenen Stämmen, nachdem dieselben nur einmal oder einige Male über Nährböden gegangen waren, stets beide Arten von Colonieen, die wir als helle und trübe bezeichnen möchten, vorhanden sind. Auf diese Thatsache muss deshalb mit dem grössten Nachdruck hingewiesen werden, weil von manchen Seiten auch jetzt noch die Gelatineplattenmethode als das wichtigste differentialdiagnostische Mittel hingestellt werden soll, obwohl wir jetzt weit einwandsfreiere Differenzirungsmittel besitzen und obgleich wir wissen, dass auch manche choleraähnliche Vibrionenculturen in Gelatine genau so aussehen wie die echten Choleraculturen. Für Culturen, die längere Zeit in Laboratorien auf künstlichen Nährböden fortgezüchtet sind, ist es schon längst bekannt, dass sie das charakteristische Aussehen in Gelatine eingebüsst hatten und deshalb mit Hülfe der Gelatineplatte nicht mehr identificirt werden konnten. Derartige Culturen verlieren häufig ganz die Fähigkeit, die Gelatine zu verflüssigen, sehen bräunlich gefärbt aus, bilden Schlingen und weisen auch nicht mehr die eigenartigen Lichtbrechungsphänomene auf, an denen der Geübte die Vibrionen zu erkennen in der Lage ist. Es giebt, wie die Untersuchung der frischen, ägyptischen Culturen gezeigt hat, Cholerastämme, bei welchen schon nach einer Uebertragung auf Nährböden dieser Typus der atypischen (trüben oder dunklen) Colonieen überwiegt, welche die grösste Aehnlichkeit mit den Colonieen der Vibrionen aus der Gruppe des Vibrio Metchnikoff zeigen. Unsere Aufmerksamkeit wurde besonders auf diese Verhältnisse durch eine Cultur (Nr. VI) gelenkt, in welcher die beiden Typen der Choleracolonieen so scharf ausgeprägt vorhanden waren, dass Herr Professor Kossel bei Untersuchung dieser Cultur, an eine Verunreinigung der Cultur mit einem choleraähnlichen Vibrio dachte. Herr Professor Kossel stellte dann von den beiden Arten von Colonieen Reinculturen her, die er als Cultur hell und trübe bezeichnete und uns zur weiteren Prüfung übergab. In den Gelatine-

platten der Cultur „hell“ erscheinen fast nur die stark lichtbrechenden, fein granulirten, glattrandigen Colonieen, deren Oberfläche wie mit feinsten Glassplittern bestäubt aussieht, während der Stamm „trübe“ in der Gelatineplatte ganz überwiegend aus stark granulirten Colonieen mit unregelmässigen, oft in Schlingen aufgelöstem Rand besteht. Die Colonieen sind im Durchschnitt erheblich grösser als diejenigen des Stammes „hell“ und verflüssigen die Gelatine stärker. Vor allem sind sie stark gelblich gefärbt, ja weisen einen ins Bräunliche gehenden Farbenton auf, wie er den alten Cholera-Laboratoriumsculturen eigen ist. Diese Unterschiede sind nach 18 bis 24 Stunden schon vorhanden, nehmen aber nach 48 Stunden noch zu. Eingehende Prüfung mittels specifischen Choleraserums hat ergeben, dass beide in ihrem Wachsthum auf der Gelatineplatte so durchaus verschiedene Stämme echte Choleraculturen sind und nichts weiter darstellen als Wuchsformen einer einzigen Vibrionenart, die nicht einmal constant sind, sondern in einander übergehen. Sie werden beide von einem agglutinirenden Cholera-Kaninchenserum bis 1:2000 agglutinirt, vom normalen Serum nur bis 1:20; beide Culturen werden im Pfeiffer'schen Versuch von einem specifisch bakteriolytischen Kaninchen-Choleraserum bei einer Dosis von $^1/_3$ mg im Meerschweinchenperitoneum in Granula verwandelt. Andere Vibrionensera hatten keinen Einfluss auf die beiden Stämme. Mit jedem derselben wurde ferner ein Kaninchen immunisirt. Das Serum der Kaninchen zeigte bei der Agglutinationsprobe sowie im Pfeiffer'schen Versuch nur gegenüber echten Cholerabakterien und den beiden Stämmen „hell“ und „trübe“ eine Wirkung, nicht dagegen bei den in unserem Besitze befindlichen choleraähnlichen Vibrionen, z. B. Nr. IV, V, Tor II, X, XII u. s. w.

Für die praktische Choleradiagnose sind aus diesen Beobachtungen die nöthigen Consequenzen zu ziehen. Wenn nämlich auch in den frisch aus Choleradejecten auf Gelatineplatten erhaltenen Culturen die typischen hellen, stark Licht brechenden runden) Colonieen erfahrungsmässig überwiegen, so dass die atypischen Colonieen vielfach übersehen werden, so ist doch keineswegs eine Garantie gegeben, dass nicht einmal auch diese atypischen Colonieen in den aus Fäces oder aus den Peptonröhrchen der Vorcultur hergestellten Platten vorwiegen. Diese Gefahr ist am grössten, wenn auf den Gelatineplatten erst nach 36 Stunden die Vibrionencolonieen gefunden werden. Das ist bei Platten, welche aus Fäces gegossen werden, aber häufig der Fall. Nach 36 bis 48stündigem Wachsthum weisen die Choleraculturen, wie es auch bei unseren ägyptischen Culturen der Fall war, neben den im allgemeinen als typisch bezeichneten Colonieformen in grösserer Zahl Colonieen von dem geschilderten zweiten Typus auf, der leicht zu Verwechselungen mit choleraähnlichen Vibrionen und Fehl-

schlüssen führen kann. Das Aussehen der Colonieen in Gelatineplatten zeigt übrigens auch zuweilen bei dem gleichen Stamm im Laufe der Zeit erhebliche Veränderungen. Während z. B. die Nicht-Choleracultur Nr. V anfangs (in der ersten Zeit nach der Herauszüchtung) fast ganz für Cholera typische Colonieen (vielleicht nur etwa dunkler) bildete, näherte sie sich später mehr und mehr dem Wachsthum des Stammes Nr. IV an. Da die Vorcultur in Pepton, die für die Choleradiagnose, wie wohl allgemein heute zugegeben wird, unentbehrlich, ja das wichtigste Hülfsmittel ist, auch häufiger, als man annahm, choleraähnliche Vibrionen zur Anreicherung bringt, so muss die Gelatineplattenmethode eine Ergänzung in der Agarplattenmethode erfahren, die ihrerseits wieder durch die Heranziehung der Agglutinationsmethode ergänzt wird.

Wachsthum der Culturen auf den Agarplatten.

Die Einführung der Agarplatten in die bakteriologische Choleradiagnostik ist neben der Anwendung der Peptonmethode der wesentlichste Fortschritt in der Verfeinerung der Diagnostik. Das Wichtigste bei der Benutzung der Agarplatten ist die Gewinnung isolirter, ziemlich grosser Oberflächencolonieen in 8 bis 12 Stunden. Vorbedingung für die Erreichung dieses Zweckes ist die Herstellung von Platten, deren Oberfläche völlig trocken ist; man erreicht dies am besten, indem man die Platten, ehe sie geimpft werden, eine halbe Stunde bei 37° im Brütschranke mit der Fläche nach unten offen stehen lässt oder indem man sie 5 bis 10 Minuten in gleicher Weise in einem Thermostaten bei 60° aufbewahrt. Eine zweite Vorbedingung ist die gleichmässige Vertheilung der Keime auf der Oberfläche. Man kann verschiedene Methoden anwenden, um dies zu erreichen. Fast jede ist gut, falls man sich nur genügend darin eingeübt. Man verfährt entweder so, dass man ein und dieselbe Oese, nachdem sie mit dem Untersuchungsmaterial beschickt ist, auf drei Platten nach einander, ohne sie abzuglühen, vertheilt; man kann aber auch statt dessen so verfahren, dass eine Oese des Aussenmaterials auf 5 ccm Nährbouillon vertheilt und hiervon je eine Oese auf eine Platte übertragen wird. In diesem Falle empfiehlt es sich, die Platte nach dem Impfen noch eine halbe Stunde mit der Fläche nach unten offen stehen zu lassen. Statt der Platinöse kann auch ein Platinpinsel, ein Wattebausch oder ein Glasspatel zur Verreibung des Materials benutzt werden.

Auf der Agaroberfläche lassen sich die Choleracolonieen von den Colonieen der meisten in menschlichen Fäces vorkommenden Bakterien durch ihre eigenthümliche Transparenz bei auffallendem Lichte unterscheiden. Zwischen den Colonieen der echten Choleravibrionen und

anderen choleraähnlichen Vibrionen treten auf der Agarplatte diagnostisch verwerthbare Unterschiede nicht zu Tage.

Häufig beobachtet man bei Aussaat von Reinculturen der echten Choleravibrionen auf Agar zwei Arten von Colonieen, homogene und solche, welche eine deutliche Randbildung oder Ringbildung aufweisen. Diese zwei Typen von Colonieen gelingt es fast bei allen Cholerastämmen nachzuweisen; es besteht hier also eine Analogie zwischen dem Wachsthum auf Agar und demjenigen auf Gelatine.

Die Agglutinationsversuche.

Der Hauptgrund für die Nothwendigkeit der Anwendung der Agglutination zur Sicherstellung der Diagnose liegt in der Einführung der Peptonmethode, deren Unentbehrlichkeit für die schnelle bakteriologische Diagnosestellung der klinisch ausgeprägten Cholera nicht minder wie für die Auffindung der Choleravibrionen bei scheinbar gesunden Menschen, Reconvalescenten und im Wasser von verseuchten Flussläufen wegen ihrer grossen Empfindlichkeit allgemein anerkannt ist. Die Koch'sche Peptonmethode bringt nun aber leider nicht nur Choleravibrionen in electiver Specificität zur Anreicherung, sondern auch andere Kommabacillen, überhaupt alle Vibrionen. Wenn nun in dem Untersuchungsmaterial choleraähnliche Vibrionen, sei es mit den echten Cholerabacillen oder ohne die letzteren, vorhanden sind und zwar selbst dann, wenn sie in ganz geringen Mengen vorhanden sind, so kann durch die Benutzung des Peptonverfahrens leicht ein diagnostischer Irrthum herbeigeführt werden. Damit soll nun keineswegs das Peptonverfahren als ein leicht zu Irrthümern führendes hingestellt werden, ganz im Gegentheil. Die Vorcultur im Pepton mit nachfolgender Isolirung der angereicherten Keime auf festen Nährböden ist der wichtigste Fortschritt, welchen die Choleradiagnostik während der letzten Epidemieen erfahren hat. Aber gerade wegen der Feinheit und Sicherheit, mit welcher die Peptonmethode alle Vibrionenarten, selbst wenn sie nur in ganz geringen Mengen in dem Ausgangsmaterial vorhanden sind, zur Anreicherung bringt, ist es nothwendig, ein sicheres und zugleich leicht anzuwendendes Differenzirungsmittel für die aus der Vorcultur auf festen Nährböden isolirten Keime heranzuziehen. Diesem Zwecke eines Differenzirungsmittels dient die Agglutinationsprobe. Die Gelatineplatten können in diesem Falle nicht als sicheres Differenzirungsmittel herangezogen werden. Abgesehen davon, dass dem subjectiven Ermessen des Untersuchers die Entscheidung, ob die gewachsenen Colonieen typische Choleracolonieen sind oder nicht, überlassen wird, ist es in den meisten Fällen vollkommen unmöglich, die

choleraähnlichen Vibrionen von den echten Cholerabakterien auf der Gelatineplatte zu differenziren. Die Sache liegt aber bei den aus der Vorcultur hergestellten Gelatine- und Agarplatten ganz anders als bei denjenigen Gelatine- und Agarplatten, die aus Koth oder Darminhalt direct hergestellt sind. In letzterem Falle werden nur ganz ausnahmsweise Vibrionencolonieen in grösseren Mengen auf den Platten erscheinen. Bei Platten, die aus Peptonröhrchen hergestellt sind, wird dagegen, wenn überhaupt Vibrionen in dem Ausgangsmaterial vorhanden waren, eine mehr oder weniger vollständige Reincultur von Vibrionen auf den festen Nährböden erzielt werden. Nun sind es aber keineswegs hypothetische Vorstellungen, welche zu diesen Reflexionen geführt haben. Es sind nackte Thatsachen, welche schon in früheren Epidemieen, vor allem aber durch die vorliegenden Untersuchungen während der letzten Epidemie in Aegypten gewonnen sind. Von 81 Vibrionenculturen, welche aus den Fäces von Cholerakranken oder -verdächtigen isolirt wurden, waren 19 keine Choleraculturen. Die meisten dieser choleraähnlichen Vibrionen waren in Bezug auf Thierpathogenität, Grösse, Form, Beweglichkeit, Cholerarothreaction, Wachsthum auf Agar- und Gelatineplatten den echten Cholerabakterien äusserst ähnlich; einige derselben waren allerdings durch die Zahl der Geisseln (2, 4, 6), andere durch das Wachsthum auf den Gelatineplatten und ihr pathogenes Verhalten gegenüber Tauben auch ohne die specifischen Immunitätsreactionen von den echten Koch'schen Vibrionen zu differenziren.

Die Vorbedingung für die Differenzirung der auf Agar isolirten Colonieen mittels der Agglutination ist ein hochwerthig agglutinirendes Serum. Ein Serum, welches einen hohen Gehalt an Agglutininen hat, stellt man am besten durch Immunisirung von Kaninchen, oder Eseln her. Es empfiehlt sich nämlich aus praktischen Gründen, das Serum von solchen Thierarten zu gewinnen, bei welchen das Normalserum, d. h. das Serum gesunder Thiere derselben Thierart, möglichst geringe agglutinirende Eigenschaft gegenüber den Cholerabakterien besitzt. Wir haben die normalen Serumproben von Kaninchen, Eseln, Pferden, Ziegen, wie aus den beigegebenen Tabellen hervorgeht, auf ihre Agglutinationswirkung gegenüber einer Anzahl von Choleraculturen verschiedenster Virulenz geprüft. Dabei hat sich gezeigt, dass das Serum von Kaninchen und Eseln sehr geringe Agglutinationswirkung hat, während das Serum von Pferden und Ziegen oft in stärkerem Maasse agglutinirend wirkt. Die Werthe der Titres der normalen Sera waren z. B. bei den Culturen Aegypten XVII und XVIII:

bei Kaninchen . > 1:10,
„ Esel . . . > 1:20,

Tabelle III.

Prüfung der Culturen in Bezug auf Agglutination durch normales und Cholera-Ziegen-Serum.

Lfd. Nr.	Bezeichnung der Cultur	Agglutination mit normalem Ziegen-Serum					Agglutination mit Cholera-Ziegen-Serum [1]									Cholera bezw. Nicht-Cholera?
		1/10	1/20	1/50	1/100	1/200	1/10	1/20	1/50	1/100	1/200	1/500	1/1000	1/2000	1/5000	
1	Ch. Pfeiffer . .															ja
2	Ch. Hankin . .															ja
3	*Cult. Metschnikoff*						0									nein
4	„ *Nordhafen* .															nein
5	„ Aegypten I	+	+	0			+	+	+	+	+	+	+	+	0	ja
6	„ „ II	+	+	0			+	+	+	+	+	+	+	0		ja
7	„ „ III	+	+	0			+	+	+	+	+	+	+	0		ja
8	„ *Aegypt. IV*	+	+	+	0		+	+	+	0						nein
9	„ *Aegypt. V*	+	+	+	0		+	+	0							nein
10	„ Aegypt. VI	+	+	+	0		+	+	+	+	+	+	+	0		ja
11	„ „ VII	+	+	0			+	+	+	+	+	+	+	0		ja
12	„ „ VIII	+	+	0			+	+	+	+	+	+	+	0		ja
13	„ „ IX	+	+	0			+	+	+	+	+	+	+	0		ja
14	„ *Aegypt. Xa*	+	+	+	0		+	+	+	0						nein
15	„ Aegypt. XI	+	0				+	+	+	+	+	+	+	+	0	ja
16	„ *Aegypt. XII*	+	+	+	+	± [2]	+	+	+	+	+	0				nein
17	„ Aegypt. XIII						+	+	+	+	+	+	+	0		ja

[1] Dieses Serum ist mit der Cultur Pfeiffer vom Jahre 1895 hergestellt. [2] Das Zeichen ± bedeutet „Grenze".

Tabelle IV.

Prüfung der Culturen in Bezug auf Agglutination durch normales und Cholera-Pferde-Serum.

Lfd. Nr.	Bezeichnung der Culturen	Aggl. m. norm. Pferde-S.					Agglutination mit Cholera-Pferde-Serum												Cholera?
		1/10	1/20	1/50	1/100	1/200	1/10	1/20	1/50	1/100	1/200	1/500	1/1000	1/2000	1/5000	1/10000	1/15000	1/20000	
1	Chol. Pfeiffer .	+	+	+	+	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		ja
2	„ Hankin .	+	+	+	+	±	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	ja
3	*Cult. Metschnikoff*	0					0												nein
4	„ *Nordhafen* .	0					0												nein
5	„ Aegypten I	+	0				+	+	+	+	+	+	+	0					ja
6	„ „ II	+	0				+	+	+	+	+	+	+	0					ja
7	„ „ III	+	0				+	+	+	+	+	+	+	+	+	0			ja
8	„ *Aegypt. IV*	+	+	0			+	+	0	0	0								nein
9	„ *Aegypt. V*	+	+	0			+	+	0	0	0								nein
10	„ Aegypt. VI	+	0				+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	ja
11	„ „ VII	+	+	0			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		ja
12	„ „ VIII	+	+	0			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		ja
13	„ „ IX	+	+	+	+	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		ja
14	„ *Aegypt. Xa*	+	+	+	+	±	+	+	+	+	+	0							nein
15	„ Aegypt. XI	+	+	0			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		ja
16	„ *Aegypt. XII*	+	+	+	+	±	+	+	+	+	+	0							nein
17	„ Aegypt. XIII	0					+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±		ja
18	„ „ XIV	todt																	
19	„ „ XV	0					+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±		ja
20	„ „ XVI	todt																	
21	„ „ XVII	+	+	+			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		ja
22	„ „ XVIII	+	+	+			+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	0		ja
23	„ „ XIX	0					+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		ja
24	„ „ XX	0					+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		ja
25	„ „ XXI	0					+	+	+	+	+	+	+	+	+	0			ja
26	„ Terni Messina	+	+	0			+	+	+	+	+	+	+	+	+	0			ja
27	„ El Tor I. .	+	+	0			+	+	+	+	+	+	+	+	+	0			ja
28	„ *El Tor II* .	+	+	+	+	±	+	+	+	+	±	0							nein
29	„ Moucha . .	+	+	0			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		ja
30	„ *Maassen* . .	+	0				+	±	0										nein

Tabelle V.

Prüfung der Culturen in Bezug auf Agglutination durch normales und Cholera-**Esel**-Serum.

Lfd. Nr.	Bezeichnung der Culturen	Agglut. m. norm. Esel-Ser.					Agglutination mit Cholera-Esel-Serum											Cholera?
		1/10	1/20	1/50	1/100	1/200	1/10	1/20	1/50	1/100	1/200	1/500	1/1000	1/2000	1/5000	1/10000	1/20000	
1	Chol. Pfeiffer . . .	0					+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		ja
2	„ Hankin . . .	0					+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	ja
3	*Cult. Metschnikoff* .	0	0				0	0	0									nein
4	„ *Nordhafen* .	0	0				0	0										nein
5	„ Aegypten I	+	+	0			+	+	+	+	+	+	+	+	0			ja
6	„ „ II	+	+	0			+	+	+	+	+	+	+	+	0			ja
7	„ „ III	0					+	+	+	+	+	+	+	+	0			ja
8	„ *Aegypt. IV*	0					0	0										nein
9	„ *Aegypt. V*	0					0	0										nein
10	„ Aegypt. VI	+	+	0			+	+	+	+	+	+	+	+	0			ja
11	„ „ VII	+	+	0			+	+	+	+	+	+	+	+	0			ja
12	„ „ VIII	+	+	0			+	+	+	+	+	+	+	+	0			ja
13	„ „ IX	+	+	0			+	+	+	+	+	+	+	+	0			ja
14	„ *Aegypt. Xa*	+	+	+	0		0	0										nein
15	„ Aegypt. XI	+	+	0			+	+	+	+	+	+	+	+	0			ja
16	„ *Aegypt. XII*	+	+	+	0		+	+	+	+	0							nein
17	„ Aegypt. XIII	+	0				+	+	+	+	+	+	+	+	0			ja
18	„ „ XIV	todt																—
19	„ „ XV	+	0				+	+	+	+	+	+	+	+	0			ja
20	„ „ XVI	todt																—
21	„ „ XVII	+	+				+	+	+	+	+	+	+	+	0			ja
22	„ „ XVIII	+	+				+	+	+	+	+	+	+	0				ja
23	„ „ XIX	+	0				+	+	+	+	+	+	+	+	0			ja
24	„ „ XX	0					+	+	+	+	+	+	+	0				ja
25	„ „ XXI	0					+	+	+	+	+	+	+	+	0			ja
26	„ Terni Messina	0					+	+	+	+	+	+	+	+	0			ja
27	„ El Tor I. .	0					+	+	+	+	+	+	+	+	0			ja
28	„ ***El Tor II*** .	+	+	0			0	0	0									nein
29	„ Moucha . .	0					+	+	+	+	+	+	+	0				ja
30	„ *Maassen* . .	+	+	0			+	+	0									nein

Tabelle VI.

Vergleichende Zusammenstellung der Agglutinations-Titres der normalen Serumproben bei den verschiedenen Culturen.

Lfd. Nr.	Bezeichnung der Culturen	Agglutinationstiter mit normalem					Cholera bezw. Nicht-Cholera?
		Ziegen-S.	Esel-S.	Pferde-S.	Kaninchen-S.	Rinder-S.	
1	Chol. Pfeiffer . .		0[1]	1:100	0		ja
2	„ Hankin . .		0	1:200	1:20		ja
3	*Cult. Metschnikoff.*		0	0	1:20	1:50	nein
4	„ *Nordhafen* .		0	0	0	0	nein
5	„ Aegypten I	1:20	1:20	1:10	0		ja
6	„ „ II	1:20	1:20	1:10	0		ja
7	„ „ III	1:20	0	1:10	0		ja
8	„ *Aegypt. IV*	1:50	0	1:20	0	1:10	nein
9	„ *Aegypt. V*	1:50	0	1:20	0	1:10	nein
10	„ Aegypt. VI	1:50	1:20	1:10	0		ja
11	„ „ VII	1:20	1:20	1:20	1:10		ja
12	„ „ VIII	1:20	1:20	1:20	1:10		ja
13	„ „ IX	1:20	1:20	1:100	1:10	1:20	ja
14	„ *Aegypt. Xa*	1:50	1:50	1:200	1:20	1:20	nein
15	„ Aegypt. XI	1:10	1:20	1:20	1:10		ja
16	„ *Aegypt. XII*	1:200	1:50	1:200	1:20	1:20	nein
17	„ Aegypt. XIII		1:10	0	0	1:20	ja
18	„ „ XIV	todt					
19	„ „ XV		1:10	0	0	1:20	ja
20	„ „ XVI	todt					
21	„ „ XVII	1:50	1:20	1:40	1:10	1:20	ja
22	„ „ XVIII	1:50	1:10	1:40	1:10	1:20	ja
23	„ „ XIX		1:20	0	0	1:20	ja
24	„ „ XX		0	0	1:10	1:20	ja
25	„ „ XXI		0	0	1:10	1:10	ja
26	„ Terni Messina		0	1:20	0	1:50	ja
27	„ El Tor I . .		0	1:20	0		ja
28	„ *El Tor II* .		1:20	1:200	1:10	1:50	nein
29	„ Moucha. . .		0	1:20	0		ja
30	„ *Maassen* . .		1:20	1:10	0		nein

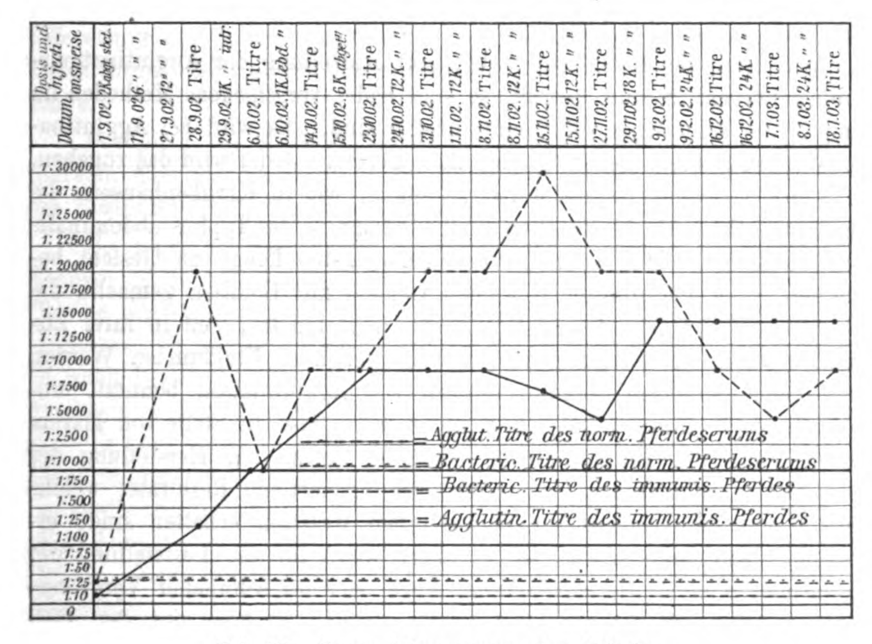
[1] 0 bedeutet, dass selbst bei 1:10 keine Agglutination vorhanden ist. Bei den nicht ausgefüllten Reihen ist die Agglutination überhaupt nicht ausgeführt.

bei Pferd . . . $> 1:40$,
„ Ziege . . . $> 1:50$.

Die Vorbehandlung der Thiere zur Gewinnung eines agglutinirenden Serums geschieht am besten durch intravenöse Injectionen abgetödteter Choleraculturmassen. Die Abtödtung der Cholerabakterien erfolgt durch einstündige Erwärmung auf 60° C. Bei Kaninchen genügen drei Einspritzungen (1 Oese, 3 Oesen, 5 Oesen) in 7 tägigen Intervallen, um ein kräftig agglutinirendes Serum zu erzeugen. Virulente frische Culturen liefern ein besser agglutinirendes Serum als alte, avirulente und atypische. 7 Tage nach der letzten Injection wird das Serum entnommen. Bei Eseln, Pferden und Ziegen bedarf es dagegen einer etwas längeren Vorbehandlung; es müssen mehrere abgetödtete Agarculturen in 7 tägigen Zwischenräumen intravenös injicirt werden. Pferde sind trotz des reichen Gehalts des Normalserums an Agglutininen geeignet zur Immunisirung, weil es bei ihnen gelingt, den Agglutinationstiter sehr hoch zu treiben, was bei Ziegen nicht mit gleicher Sicherheit und Leichtigkeit zu erreichen ist. Bei Pferden ist die Technik der Injection und Blutentnahme, namentlich wenn es ruhige Thiere sind, sehr leicht und bequem auszuführen. Auch für die Fälle, wo agglutinirendes Serum in grossen Mengen, z. B. in einer Controlanstalt für Gewinnung von Choleraserum, dargestellt werden soll, kommen Pferde in erster Linie in Betracht. Die Hochtreibung muss möglichst rasch d. h. mit 3 bis 4 Injectionen kräftiger Dosen erfolgen, da bei längerer Vorbehandlung Partialagglutinine vielleicht auftreten. Mit Eseln ist das Manipuliren nicht so angenehm wie mit Pferden. Trotzdem dürfte, wenn diese technischen Schwierigkeiten überwunden werden, das Eselserum für Zwecke der praktischen Agglutinationsprobe grossen Werth besitzen, weil das normale Eselserum so geringe Agglutinationswirkungen auf die Choleravibrionen besitzt. Das Kaninchenserum ist besonders gut geeignet, aber die Menge Serum, welche von einem Thiere gewonnen werden kann, ist sehr gering. Es ist nicht nur unnöthig, sondern direct auch für die Erzielung hoher Agglutinationswerthe schädlich, wenn die Vorbehandlung der Thiere mit zu grossen Dosen (mit sog. Schlägen) erfolgt. Die Thiere kommen dadurch zu sehr herunter und der Agglutinationstiter des Serums fällt, anstatt zu steigen, nach jeder zu schweren Reaction.

Die Agglutinine erfahren in dem flüssigen Serum, mag dasselbe nun mit oder ohne Phenolzusatz aufbewahrt werden, ziemlich rasch eine Veränderung. Es kommt, wie fast in allen chemischen Lösungen ähnlicher Art, z. B. Giftlösungen, sehr leicht zu einer Dissociirung der gelösten Stoffe. Diese Dissociirung tritt auch in agglutinirendem Serum auf. So sind wohl die als Agglutinoide, Pro-Agglutinoide u. s. w. bezeichneten

Stoffe aufzufassen. Rein praktisch gesprochen kann man sagen: das Serum schwächt sich ab; es ist aber noch ein anderer Gesichtspunkt dabei im Auge zu behalten. Derartig abgeschwächte Serumproben, welche also an Stelle der Agglutinine Agglutinoide, Pro-Agglutinoide u. s. w. enthalten, sind zur Differenzirung der Choleravibrionen von den choleraähnlichen Vibrionen nicht zu benutzen. Der Agglutinationsprocess verläuft, wie unsere Versuche ergaben und worauf auch Paltauf, Bail und Wassermann besonders hingewiesen haben, bei Anwendung derartiger, lange in flüssigem Zustande aufbewahrter Sera nicht in der regelmässigen



Tab. IX. Immunisirungscurve eines Pferdes.

und prompten Weise, wie er bei Anwendung frisch gewonnenen, hochwerthig agglutinirenden Serums, das nur die primären Agglutinine enthält, erfolgt. Versuche, welche wir mit Trocknen des Serums angestellt haben, haben nun ergeben, dass es bei vorsichtigem Trocknen gelingt, die Agglutinine zu conserviren, ohne dass eine Abschwächung oder Veränderung eintritt. Auf Veranlassung von Prof. Kolle ist von Herrn M. Lautenschläger ein Apparat zum Eintrocknen des Serums construirt worden, der allen Anforderungen an eine bequeme Handhabung genügt und zu gleicher Zeit vorzügliche Resultate liefert.[1]

[1] Siehe *Klin. Jahrbuch.* Bd. XI.

Wir haben derartig getrocknetes Serum mehrere Monate hindurch in zugeschmolzenen braunen Röhrchen aufbewahrt und nach Ablauf dieser Zeit den Gehalt des Serums an Agglutininen bei genauer Titrirung unverändert gefunden. Nach den Beobachtungen, welche hier im Institut mit dem Pariser Pesttrockenserum gemacht sind, bewahrt das Pesttrockenserum seinen Gehalt an Agglutininen unverändert länger als ein Jahr. Wir haben keinen Grund, anzunehmen, dass die Choleraagglutinine sich in Bezug auf Conservirung in trockenem Zustande anders verhalten sollten, als die Pestagglutinine.

Das wieder aufgelöste Serum ist sofort zu benutzen, da es nur wenige Tage sich unverändert hält.

Was nun die Methoden, welche zur Anstellung der Agglutinationsprobe gebräuchlich sind, betrifft, so sind leider verschiedene Methoden im Umlauf, die keineswegs völlig einwandsfrei sind. Es wird bei Agglutinationsversuchen mehr gesündigt, als man glaubt. Jeder wird das zugeben, der selbst Gelegenheit gehabt hat zu sehen, wie in Krankenhäusern die sogenannte Widal'sche Reaction zur Frühdiagnose des Typhus abdominalis angewandt wird. Man kann da die eigenartigsten Dinge zu Gesicht bekommen. Die Verdünnungen werden vielfach mit Bouillon gemacht, die natürlich ein für diese feinen Reactionen ungeeignetes, weil in ihrer Zusammensetzung nie völlig gleichmässig herzustellendes, Fluidum ist. Werden dann obendrein noch Bouillonculturen zur Agglutination benutzt, womöglich nicht einmal frische, und findet man, dass an Stelle von klarem Serum stark von Blutkörperchen getrübtes Serum zur Herstellung der Verdünnung benutzt wird, so werden die eigenartigen Resultate, welche vielfach mit der sogenannten Widal'schen Reaction erhalten sind, erklärlich. Am schlimmsten ist es aber, wenn für die Feststellung der Agglutination nicht die mit blossem Auge oder bei schwacher Vergrösserung sichtbare Häufchenbildung benutzt wird, sondern mit der Oelimmersion in der Bakterienaufschwemmung nach agglutinirten Bakterienhäufchen geforscht wird. Man kann dann zu solchen Fehlschlüssen kommen, wie manche Autoren, die schreiben, es sei dann noch Agglutination vorhanden, wenn man vier bis sechs zusammengelagerte Typhusbacillen findet. In Bakterienaufschwemmung oder Bouillonculturen der Typhusbacillen findet man stets, auch ohne dass Agglutination vorliegt, kleinste, zusammengeballte Bakterienhäufchen bei Benutzung der starken Vergrösserung.

Es ist daher nothwendig, sich an eine ganz bestimmte Methodik bei der Ausführung der Agglutinationsprobe zu halten und sich in dieser einen Methode absolut sicher einzuüben. So unzweideutige und objective Resultate die Agglutinationsprobe bei Anwendung dieser Methode in der

Hand des Geübten liefert, so widersprechende und unsichere Resultate können zu Tage treten, wenn man eine der Vorsichtsmaassregeln und der unerlässlichen Controlen ausser Acht lässt. Wer aber die von uns bezüglich der Agglutination bei Cholera erhaltenen Resultate nachprüfen will, der muss sich auch streng an die von uns empfohlene Methodik halten.

In der neuen von R. Koch, M. Kirchner und Kolle verfassten Anleitung zur bakteriologischen Choleradiagnose[1] sind zwei Methoden der Agglutination als zulässig angegeben und beschrieben worden:

1. die Agglutinationsprobe im hängenden Tropfen bei schwacher Vergrösserung und 2. die quantitative Bestimmung der Agglutinirbarkeit bei Beobachtung der Bakterienaufschwemmung im Reagensglase mit blossem Auge.

Bezüglich der Agglutinationsprobe im hängenden Tropfen ist zu bemerken, dass nur dann aus dieser Probe ein Schluss zu ziehen ist, wenn die Resultate über allem Zweifel eindeutig sind.

Bei nicht eindeutigem Ausfall der Agglutinationsprobe, im hängenden Tropfen ist es nothwendig, ein endgültiges Urtheil über die Natur einer Colonie oder Cultur nicht eher abzugeben, ehe nicht die quantitative Bestimmung der Agglutinirbarkeit der betreffenden Cultur festgestellt ist. Es ist auch bereits bei der Beurtheilung des Befundes unter 3. darauf hingewiesen worden. Es heisst dort: „Giebt die Agglutinationsprobe im hängenden Tropfen nicht absolut einwandsfreie Resultate, so ist die quantitative Bestimmung der Agglutinirbarkeit vorzunehmen, sobald eine Reincultur von der verdächtigen Colonie gewonnen worden ist.“ In den wichtigen Fällen, vor allen Dingen, wo es sich um die erste Feststellung von Cholera in einem Ort, in einem Bezirk oder Lande handelt, ist die Agglutinationsprobe im hängenden Tropfen nicht allein ausschlaggebend, wie weiter ausgeführt wird. Die orientirende Agglutinationsprobe im hängenden Tropfen soll vor allen Dingen dazu dienen, auf den Agarplatten die Colonieen, von welchen man abimpfen will, herauszufinden. Neben den Choleracolonieen können andere Vibrionencolonieen auf den Agarplatten erscheinen, wenn diese letzteren aus den in der Vorcultur angereicherten Peptonröhrchen gewonnen sind.

Bei einem Pferdeserum mit einem Titer 1:10 000 sind die Dosen für die orientirende Agglutinationsprobe z. B. auf 1:2000 und 1:3000 angegeben. Bei diesen Concentrationen werden auch die allervirulentesten und schwer agglutinirbaren Culturen in ganz kurzer Zeit, spätestens

[1] *Min.-Blatt für die preuss. Medicinal-Angelegenheiten.* 1902. Nr. 12.

innerhalb 30 Minuten agglutinirt. Man kann diese Agglutination schon mit blossem Auge sehen, indem der kleine hängende Tropfen wie mit einem Netzwerk von starken Maschen erfüllt aussieht, falls Agglutination stattgefunden hat. Ist keine Agglutination vorhanden, so ist das auch schon meist mit blossem Auge zu sehen, indem der Tropfen gleichmässig getrübt erscheint. Bei schwacher Vergrösserung (Zeiss D. D.) kann man am besten die orientirende Agglutinationsprobe beurtheilen. Controlen sind gerade bei diesem orientirenden Agglutinationsversuch von der grössten Bedeutung. Auch muss man stets daran denken, dass es Vibrionenarten giebt, welche im hängenden Tropfen sich so schwer verreiben lassen, dass leicht Häufchenbildung vorgetäuscht werden kann. Diese Eigenschaft mancher Vibrionenculturen kann gerade hier noch leichter zu Täuschungen Veranlassung geben als bei Anstellung der Agglutinationsprobe im Reagensglase.

Die Technik dieses orientirenden Versuches ist am besten in folgender Weise auszuführen. Man bringt ein Tröpfchen der betreffenden Lösungen (specifisches Serum, normales Serum in 0·8 procentiger Kochsalzlösung) je auf ein Deckgläschen. Mit einer spitzen Platinnadel streift man einen kleinen Theil der Colonie ab und vertheilt denselben unter Verreiben in dem Tröpfchen möglichst gleichmässig. Es wird in gewöhnlicher Weise ein hängender Tropfen hergestellt. Wichtig ist vor allen Dingen, nicht zu viel Material zu nehmen, damit die Aufschwemmung nicht zu dicht wird.

Fällt diese orientirende Agglutinationsprobe bei verdächtigen Colonieen negativ aus, so kann man bei positivem Ausfall einer Controle, welche mittels Choleraserum und einer Testcholeracultur angestellt ist, mit einer an Sicherheit grenzenden Wahrscheinlichkeit sagen, dass die betreffende Vibrionenart keine Choleracultur ist. Es ist allerdings stets in solchen Fällen, wenn es sich um wichtige Feststellungen handelt, erst nach Anstellung der quantitativen Agglutinationsprobe ein Urtheil abzugeben.

Die quantitative Bestimmung der Agglutinirbarkeit ist eine Methode, bei welcher die auch sonst in der Naturwissenschaft gebräuchlichen Methoden der Messung und Wägung in Anwendung gebracht werden sollen. Dass die Abmessungen des Serums, welche in Form der Verdünnungen hergestellt werden, absolut sichere Mengenverhältnisse ergeben, wird ohne Weiteres von jedem zugegeben werden können. Bezüglich der Oesen, welche das Maass für die mit dem Serum zu mischende Culturmasse darstellen, könnte eingewandt werden, dass die Oesen nicht stets die gleiche Menge Culturmasse fassen. Dem gegenüber soll darauf hingewiesen werden, dass man bei einiger Uebung sehr rasch dahin gelangt, fast stets die gleiche Menge Agarculturmasse mit einer Platinöse von der Oberfläche

einer solchen Cultur abzustreifen. Messungen und Zählungen haben ergeben, dass eine sogenannte Normalöse, welche man sich leicht mit einem sogenannten Oesenbieger von gleicher Grösse herstellen kann, wenn man nur stets einen Platindraht von constanter Dicke gebraucht, ein viel constanteres Maass ist, als gemeinhin angenommen wird. Sie enthält mit ganz geringen Schwankungen 2 ^{mg} Culturmasse bei Benutzung 18-stündiger Choleraagarculturen. So berechtigt vom theoretischen Standpunkte aus also gewisse Einwürfe gegen die Constanz der angewandten Messungsmethode mittels der Oese sein mögen, so wenig begründet erweisen sich diese Einwürfe bei praktischer Prüfung. Wir haben häufig, ja sehr viele Male die Probe auf das Exempel gemacht, indem verschiedene Arbeiter nach dieser Methode den Werth eines Serums quantitativ bestimmt haben. Es hat sich dabei herausgestellt, dass die Werthe, welche von den verschiedenen Herren erhalten wurden, stets ganz genau übereinstimmten.

Es ist natürlich auch bei Anwendung der quantitativen Agglutinationsmethode nothwendig, gewisse Cautelen nicht ausser Augen zu lassen. So ist es nothwendig, Nährböden zu benutzen, welche den vorgeschriebenen Alkalitätsgrad besitzen und auf dem die Cholerabakterien gut zur Entwickelung gelangt sind. Die Culturen, welche der Agglutinationsprobe unterworfen werden, dürfen nicht älter als 18 Stunden und müssen gut entwickelt sein. Auch Controlversuche sind nie zu unterlassen. Es ist absolut unerlässlich, stets folgende Controlen zu machen:

1. Mit der verdächtigen Cultur und mit normalem Serum derselben Thierart, aber in zehnfach stärkerer Concentration;

2. mit derselben Cultur und mit der Verdünnungsflüssigkeit;

3. mit einer bekannten Choleracultur von gleichem Alter wie die zu untersuchende Cultur und mit dem Testserum.

Die erste Controle ist auszuführen, weil es Culturen giebt (und zwar handelt es sich hier bei frischen, aus den Menschen isolirten Culturen meist um choleraähnliche Culturen), welche von dem normalen Serum ziemlich stark beeinflusst werden; namentlich das Pferde- und Ziegenserum besitzt gegenüber einigen Culturen, z. B. Nr. X, Tor II, sehr erhebliche Agglutinationswirkung. Die unter 2. genannte Controle ist vorgesehen worden, um diejenigen Culturen auszuschalten, welche etwa in der 0·8 procentigen Kochsalzlösung agglutinirt werden. Frische Choleraculturen — es sind sämmtliche aus Aegypten erhaltenen Stämme daraufhin geprüft — zeigen in 0·8 procentiger Kochsalzlösung auch bei mehrstündigem Verweilen im Thermostaten nicht die geringste Agglutinations-

wirkung. Die alten, lange in Laboratorien fortgezüchteten Vibrionenculturen zeigen allerdings sehr häufig schon in 0·8 procentiger Kochsalzlösung eine Zusammenballung. Es ist das nicht eine eigentliche Agglutination in dem Sinne, wie wir sie durch die specifischen Agglutinine eintreten sehen, sondern es handelt sich hier um eine Art Pseudoagglutination, wie wir diesen Vorgang benennen möchten. Durch die Uebertragung solcher alten Vibrionenculturen von den festen Nährböden in das flüssige Medium tritt bei vielen Exemplaren, da dieselben sehr wenig widerstandsfähig sind, eine Plasmolyse ein und mit diesen in Lösung gehenden Plasmasubstanzen hängt es wohl zusammen, dass ein Theil der Vibrionen zusammengeballt wird. Dass es sich bei derartigen Phänomenen nicht um echte Agglutination handelt, geht unter Anderem daraus hervor, dass dieser Process nie wie bei der echten Agglutination ein fortschreitender ist. Die Häufchen, welche übrigens weniger zusammengeballte Vibrionenklumpen, als an einander gelagerte Bakterienverbände sind, bleiben, man mag derartige pseudoagglutinirte Bakterien noch so lange bei Blutwärme oder Zimmerwärme aufbewahren, gleich gross, auch tritt in solchen Fällen nicht eine völlige Klärung der Flüssigkeit nach 1 bis 2 Stunden ein, wenigstens dann nicht, wenn die betreffenden Bakterien beweglich bleiben. Gerade bei diesen alten Laboratoriumsculturen der Vibrionen, die zum Theil schon bis zu 10 Jahren meist auf Agar fortgezüchtet sind, tritt durch die Uebertragung von Agar in die Kochsalzlösung leicht eine Lähmung und ein Losreissen der Geisseln ein, so dass die Vibrionen wie unbewegliche Bakterien sich zu Boden senken. Die Kenntniss aller dieser Vorgänge ist absolut nothwendig für denjenigen, welcher sich mit den Agglutinationsvorgängen vertraut machen will. Besonders muss hervorgehoben werden, dass die Agglutination zur Identificirung bezw. Differenzirung alter, viele Monate oder Jahre in den Laboratorien fortgezüchteten Vibrionenculturen aus eben diesen Gründen meist nicht geeignet ist. Es giebt alte Vibrionenculturen, welche sich auch in Bezug auf ihr Verhalten gegenüber den Agglutininen noch typisch zeigen; das sind aber Ausnahmen.[1]

---

[1] Dass alte Laboratoriumsculturen zur Differenzirung mittels der Agglutination nicht geeignet sind, konnten wir in häufig wiederholten Versuchen u. a. mit Culturen feststellen, die wir von Prof. Dunbar erhielten. Diese Culturen stammten aus der Sammlung des Genannten, welche Vibronenculturen aus dem Jahre 1894 und 1895 enthielt. Die Culturen waren seit jener Zeit auf künstlichen Nährböden fortgezüchtet und wiesen meist schon in physiologischer Kochsalzlösung oder in Verdünnungen normaler Serumproben Agglutination auf, erwiesen sich also zur Differenzirung mittels der Agglutinine als unbrauchbar.

Hierher sind zu rechnen die auch in den Tabellen aufgeführten Culturen: Chol. Pfeiffer, Chol. Hankin. Solche alte Culturen, wenigstens die meisten derselben, sind auch mittels des Pfeiffer'schen Versuches, weil sie meist völlig avirulent sind, nicht mehr zu prüfen. Handelt es sich darum, bei diesen alten Vibrionenculturen der Laboratorien ihre Natur festzustellen, so bleibt als einziges Mittel die Immunisirung von Kaninchen mittels derselben übrig, um festzustellen, ob das so gewonnene Serum auf die echten Choleravibrionen (bezw. auf welche andere Vibrionenart) agglutinirend oder bakteriolytisch wirkt. Solche alte Culturen sind es, wodurch immer wieder die unzutreffende Behauptung von dem Vorhandensein der sogenannten Gruppenreactionen, auf die wir noch zu sprechen kommen, aufgefrischt wird. Die unter 3. beschriebene Controle ist nothwendig, um die Wirksamkeit des zur Agglutination benutzten Serums zu beweisen.

Das Verfahren zur Anstellung der Agglutinationsprobe ist in der „Anleitung zur bakteriologischen Choleradiagnose" mit folgenden Worten sehr präcis beschrieben: „Mit dem Testserum werden durch Vermischen mit 0·8 procentiger, behufs völliger Klärung zwei Mal durch gehärtete Filter filtrirte Kochsalzlösung Verdünnungen im Verhältniss von 1 : 50, 1 : 100, 1 : 500, 1 : 1000 und 1 : 2000 hergestellt. Von diesen Verdünnungen wird je 1 ccm in Reagensröhrchen gegeben und je eine Oese der zu prüfenden Agarcultur am Rande des Glases verrieben, dann in die Flüssigkeit geschwemmt und durch Schütteln gleichmässig vertheilt. Nach längstens einstündigem Verweilen im Brutschranke bei 37° werden die Röhrchen herausgenommen und besichtigt und zwar am besten so, dass man sie schräg hält und von unten nach oben mit dem von der Zimmerdecke reflectirten Tageslicht mit dem blossen Auge oder bei schwacher Lupenvergrösserung betrachtet. Der Ausfall der Untersuchung ist nur dann als positiv anzusehen, wenn unzweifelhafte Häufchenbildung bis zu den vorgeschriebenen Verdünnungen erfolgt ist."

Es versteht sich von selbst, dass der Ausdruck Verdünnung und Concentration nur die Bezeichnung für eine bestimmte Menge des Serums ist; z. B. 1 : 1000 bedeutet, dass das Serum mit der 1000 fachen Menge Kochsalzlösung verdünnt ist, dass also in 1 ccm Flüssigkeit, in welchem eine 2 mg-Oese 18 stündiger Choleraagarcultur verrieben werden soll, 1 mg Serum enthalten ist.

Tabelle VII. Prüfung d. Culturen in Bezug auf Agglut. durch normales u. Cholera-**Kaninchen**-Serum (S. VIII).

Lfd. Nr.	Bezeichnung der Culturen	Agglutinat. m. norm. Kan.-S.					Agglutination mit Cholera-Kaninchen-Serum											Cholera?
		1:10	1:20	1:50	1:100	1:200	1:10	1:20	1:50	1:100	1:200	1:500	1:1000	1:2000	1:5000	1:10000	1:20000	
1	Chol. Pfeiffer . . .	0					+	+	+	×	+	+	+	+	+	+	±	ja
2	„ Hankin . . .	+	+	0			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	ja
3	*Cult. Metschnikoff* .	+	+	0			+	+	0									nein
4	„ *Nordhafen* .	0					0											nein
5	„ Aegypten I	0					+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		ja
6	„ „ II	0					+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	ja
7	„ „ III	0					+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	ja
8	„ *Aegypt. IV*	0					+	0										nein
9	„ *Aegypt. V*	0					0											nein
10	„ Aegypt. VI	0					+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		ja
11	„ „ VII	+	0				+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		ja
12	„ „ VIII	+	0				+	+	+	+	+	+	+	+	0			ja
13	„ „ IX	+	0				+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		ja
14	„ *Aegypt. Xa*	+	+				+	+	0									nein
15	„ Aegypt. XI	+	0	0			+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		ja
16	„ *Aegypt. XII*	+	+	0			+	0										nein
17	„ Aegypt. XIII	0					+	+	+	+	+	+	+	+	0			ja
18	„ „ XIV	todt																
19	„ „ XV	0					+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		ja
20	„ „ XVI	todt																
21	„ „ XVII	+					+	+	+	+	+	+	+	+	0			ja
22	„ „ XVIII	+					+	+	+	+	+	+	+	+	0			ja
23	„ „ XIX	0					+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		ja
24	„ „ XX	+	0				+	+	+	+	+	+	+	+	0			ja
25	„ „ XXI	+	0				+	+	+	+	+	+	+	+	0			ja
26	„ Terni Messina	0					+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	ja
27	„ El Tor I . .	0					+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	ja
28	„ *El Tor II* .	+	0				+	+	0									nein
29	„ Moucha . .	0					+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	ja
30	„ *Maassen* . .	0					+	+	0									nein

31	Cult. Aegypt.	XXII	0	0	0			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	ja
32	„ „	XXIII	0	0	0			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	ja
33	„ „	XXIV	0	0	0			+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		ja
34	„ „	XXV	0	0	0			+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		ja
35	„ „	XXVI	0	0	0			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	ja
36	„ „	XXVII	0	0	0			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	ja
37	„ „	XXVIII	0	0	0			+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		ja
38	„ „	XXIX	0	0	0			+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		ja
39	„ „	XXX	0	0	0			+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		ja
40	„ *Aegypt.*	*XXXI*	0	0				0	0										nein
41	„ Aegypt.	XXXII	0	0				+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		ja
42	„ „	XXXIII	todt																
43	„ *Aegypt.*	*XXXIV*	0	0				0	0										nein
44	„ *Aegypt.*	*XXXV*	0					0	0										nein
45	„ Aegypt.	XXXVI	0	0				+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		ja
46	„ „	XXXVII	0	0				+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		ja
47	„ „	XXXVIII	0	0				+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		ja
48	„ „	XXXIX	todt																
49	„ „	XL	0	0				+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	ja
50	„ „	XLI	0	0				+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		ja
51	„ „	XLII	0	0				+	+	+	+	+	+	+	+	0			ja
52	„ „	XLIII	todt																
53	„ „	XLIV	todt																
54	„ „	XLV	0	0				+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	ja
55	„ „	XLVI	0	0				+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	ja
56	„ „	XLVII	todt																
57	„ „	XLVIII	0	0				+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	ja
58	„ „	XLIX	todt																
59	„ *Aegypt.*	*L*	0					0											nein
60	„ Aegypt.	LI	0	0				+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		ja
61	„ *Aegypt.*	*LII*	0	0				0	0										nein
62	„ Aegypt.	LIII	+	+	0			+	+	+	+	+	+	+	+	0			ja
63	„ „	LIV	0	0				+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		ja
64	„ „	LV		0				+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		ja
65	„ *Aegypt.*	*LVI*	+	+	+	0		+	+	+	0								nein
66	„ Aegypt.	LVII		0				+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		ja

Tabelle VII. Agglutination.

Lfd. Nr.	Bezeichnung der Culturen	Agglutinat. m. norm. Kan.-S.					Agglutination mit Cholera-Kaninchen-Serum											Cholera?
		1:10	1:20	1:50	1:100	1:200	1:10	1:20	1:50	1:100	1:200	1:500	1:1000	1:2000	1:5000	1:10000	1:20000	
67	Cult. Aegypt. LVIII		0				+	+	+	+	+	+	+	+	0			ja
68	" " LIX		0				+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		ja
69	" " LX		0				+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		ja
70	" " LXI		0				+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	ja
71	" *Aegypt. LXII*		0				0											nein
72	" Aegypt. LXIII		0				+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	ja
73	" *Aegypt. LXIV*	+	+	0			+	+	0									nein
74	" *Aegypt. LXV*		0					0										nein
75	" Aegypt. LXVI		0				+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	ja
76	" " LXVII		0				+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		ja
77	" " LXVIII		And.	0			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	ja
78	" " LXIX		And.	0			+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		ja
79	" " LXX		0				+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		ja
80	" " LXXI						+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	ja
81	" " LXXII	0	0				+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	ja
82	" " LXXIII	0					+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	ja
83	" " LXXIV	0					+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	ja
84	" " LXXV		0				+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		ja
85	" *Aegypt. LXXVI*		0					0										nein
86	" *Aegypt. LXXVII*		0					0										nein
87	" *Aegypt. LXXVIII*	+	+	0			+	+	0									nein
88	" *Aegypt. LXXIX*	+	+	0			+	+	0									nein
89	" Aegypt. LXXX		0				+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		ja
90	" " LXXXI		0				+	+	+	+	+	+	+	+	0			ja
91	" " LXXXII		0				+	+	+	+	+	+	+	+	0			ja
92	" " LXXIII		0				+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		ja
93	" " LXXXIV		0				+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		ja
94	" *Aegypt. LXXXV*		0					0		0								nein
95	" Jaffa		0				+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	ja

Die echte Agglutination ist ein zeitlich fortschreitender Process, d. h. die Häufchenbildung nimmt bis zu einem Maximum in einer bestimmten Zeit zu. Die Culturmasse ist in allen Röhrchen ebenso wie die Flüssigkeitsmenge (1 ^{ccm}) stets die gleiche. Das Wechselnde bei der Bestimmung der quantitativen Agglutinirbarkeit einer Cultur ebenso wie bei der Aichung eines Serums ist die Quantität des Serums. Das Einheitsmaass, auf welches der Titer bezogen wird, ist eine Oese Culturmasse.

Mit dieser Agglutinationsmethode sind die 77 Culturen, welche Dr. Gotschlich mittels der Peptonmethode aus echten Cholerafällen (Fäces und Darminhalt von Choleraleichen) sowie aus Fäces choleraverdächtiger Fälle und scheinbar Gesunder aus der Umgebung von Cholerakranken isolirt hat, geprüft. (Vgl. Tab. VII.)

Es ist uns stets schon mittels der orientirenden Agglutinationsprobe gelungen, die echten Choleraculturen von den Nichtcholeraculturen in wenigen Minuten zu trennen. Alle späteren Versuche, welche wir mit den Culturen angestellt haben, haben unsere erste Diagnose bestätigt. Mit den Culturen haben wir folgende Untersuchungen angestellt. 1. Es sind alle morphologischen, culturellen und biologischen Eigenschaften, welche für die Erkennung der Cholerabakterien angegeben worden sind, herangezogen worden, Form, Stellung und Zahl der Geisseln, Beweglichkeit, Wachsthum in Gelatine, auf Agar, Cholerarothreaction, Pathogenität für Meerschweinchen, Pathogenität für Tauben u. s. w. 2. Sämmtliche Culturen sind der quantitativen Agglutinationsprobe mittels der verschiedensten Serumproben unterworfen worden. Wir haben mit einer grossen Anzahl der aus Aegypten erhaltenen echten Choleraculturen sowie mit jeder Cultur, welche wir als nicht zu den echten Choleraculturen gehörig erkannt hatten, ein Serum hergestellt. Dieses Serum wurde von grossen, möglichst kräftigen Kaninchen gewonnen und zwar so, dass dieselben mehrere Male bei 60° abgetödtete Choleraculturen intravenös injicirt erhielten (zunächst 1 Oese, 7 Tage später 3 Oesen und, wenn das Serum dann noch nicht genügend wirksam war, 5 Oesen). Es wurden so nicht weniger als 40 verschiedene Serumproben gewonnen. Diese verschiedenen Serumproben wurden nun in eingehendster Weise nicht nur gegenüber den Culturen, mit welchen sie hergestellt waren, geprüft, sondern auch gegenüber den sämmtlichen oder den meisten anderen Culturen. Ausserdem wurden die Culturen geprüft mit einem Serum, welches uns aus der letzten Choleraepidemie 1895 zur Verfügung stand und hergestellt war mit der schon erwähnten alten Choleracultur (Cholera Pfeiffer). Einige Versuche wurden auch (und zwar mit genau gleichen Resultaten) mit einem in Italien im Jahre 1895 hergestellten Choleraserum angestellt; für Ueberlassung dieses

Serums sind wir Hrn. Dr. Milton Crendiropoulos in Alexandrien zu Dank verpflichtet. Es standen uns ausserdem Choleraculturen zur Verfügung, welche aus Indien stammten, ferner eine Cultur aus Jaffa in Syrien und eine Cultur aus Messina. Das alte aus dem Jahre 1895 stammende Choleraserum besass auch gegenüber diesen Culturen eine specifische Agglutinationswirkung. 3. Die sämmtlichen Culturen wurden dem Pfeiffer'schen Versuch mit Hülfe eines specifischen Cholera-Kaninchenserums unterworfen, soweit sie die genügende Virulenz besassen. Es hat sich nämlich herausgestellt, dass eine Anzahl der Culturen, die ja alle unter vollkommen gleichen Verhältnissen aufbewahrt und gleichalterig waren, nur eine so geringe Virulenz besassen, dass die Dosis lethalis minima erst bei mehr als einer halben oder ganzen Oese lag. Derartige Culturen (in den Tabellen mit * bezeichnet) sind aber zur Anstellung des Pfeiffer'schen Versuches nicht mehr zu benutzen Die meisten Culturen waren allerdings genügend virulent, um sie dem Pfeiffer'schen Versuche zu unterwerfen. Ob diese schwach virulenten oder avirulenten Culturen schon bei der Isolirung aus den Fäces so wenig virulent für Meerschweinchen waren, wie sie sich einige Wochen nach ihrer Isolirung bei der Prüfung im Institut für Infectionskrankheiten zeigten, lässt sich nicht bestimmt sagen. Auffallend ist, dass von den unter den gleichen Verhältnissen aufbewahrten Culturen eine Anzahl sich hochvirulent erwies, während andere völlig avirulent für Meerschweinchen waren. Auf jeden Fall zeigten also die Culturen ein verschiedenes Verhalten bezüglich der Erhaltung der Virulenz unter gleichen Bedingungen.

Es hat sich nun eine absolute Uebereinstimmung zwischen den Resultaten ergeben, welche durch die morphologischen und biologischen Untersuchungen, sowie durch die Agglutinationsprobe und den Pfeiffer'schen Versuch erhalten sind. Alle Culturen, welche wir durch die Agglutination als echte Choleraculturen erkannt hatten, wurden durch die Sera aller anderen echten Choleraculturen agglutinirt, aber nie durch das Serum von Culturen, welche wir mit unserem Standardserum als nicht zu den echten Choleraculturen gehörig erkannt hatten. Die Serumproben ferner, welche mit den choleraähnlichen Vibrionen hergestellt waren, beeinflussten nur sich selbst, nie dagegen eine von den anderen Culturen, Cholera wie choleraähnliche, stärker als normales Serum derselben Thierart. Eine Ausnahme von dieser Regel machten nur einige wenige der Culturen von choleraähnlichen Vibrionen, welche sich als unter einander identisch erwiesen. Unter denjenigen Culturen, welche wir durch Agglutination als nicht zu den Choleraculturen gehörig

erkannt hatten, stimmten theilweise auch die anderen morphologischen und biologischen Eigenschaften nicht mit dem Typus der Choleraculturen überein. So enthielt eine Anzahl dieser Culturen, mit mehreren Geisseln versehen, Vibrionen (2, 4 bis 6), andere Culturen waren hochpathogen für Tauben (z.B. Nr. V, X, Tor II) bei Impfung kleinster Mengen in den Brustmuskel. Sie tödteten dieselben unter Vibrionensepticämie und erwiesen sich als zur Gruppe des Vibrio Metschnikoff gehörig. Andere dieser Vibrionen wiesen in Gelatine ein atypisches Wachsthum auf. Eine vollständige Zusammenstellung aller unserer choleraähnlichen Vibrionen, gruppenweise nach ihren natürlichen Verwandtschaftsbeziehungen geordnet, findet sich in Tab. X.

Besonders wichtig ist, dass es uns nicht gelungen ist, mit einer einzigen dieser Culturen, die wir in die Gruppe der choleraähnlichen Vibrionen zu rechnen haben, ein Serum zu erzeugen, welches im Pfeiffer'schen Versuch oder in der Agglutinationsprobe eine Beeinflussung der echten Cholerabakterien gezeigt hätte.

Es hat sich also nicht nur eine vollkommene Congruenz zwischen den verschiedenen morphologischen und biologischen Methoden gezeigt, sondern auch eine vollkommene Uebereinstimmung zwischen den Resultaten der Agglutinationsprobe und der Pfeiffer'schen Versuchsanordnung. Allen Methoden überlegen erwies sich in Bezug auf Schnelligkeit und bei Benutzung des hochwerthigen Serums auch in Bezug auf Sicherheit die Agglutinationsprobe. Auch da, wo die Culturen nicht mehr virulent waren, gelang es uns mittels der Agglutinationsprobe in kurzer Zeit eine Entscheidung herbeizuführen. Wenn auch die Mehrzahl der aus dem Menschen isolirten Culturen eine solche Virulenz besitzen wird, dass sich der Pfeiffer'sche Versuch damit anstellen lässt, so ist doch, wie die Virulenzprüfung der aus Aegypten erhaltenen Culturen gezeigt hat, mit erheblichen Unterschieden in der Virulenz der frischen Culturen zu rechnen. Denn die ägyptischen Culturen waren nur ein Mal oder einige wenige Male über Nährböden umgezüchtet. Es ist gar nicht ausgeschlossen, dass man verhältnissmässig häufiger, als man das wohl früher erwartet hatte, frische Culturen findet, welche bei Meerschweinchen erst bei Einverleibung von mehr als $^1/_3$ Normalöse einer 18-stündigen Agarcultur tödtlich sind.

Besprechung benöthigt noch die Frage, ob die Agglutinirbarkeit der Choleraculturen eine so wechselnde ist, dass beispielsweise eine Cultur, die von einem specifischen Choleraserum bis 1:3000 agglutinirt wird, durch irgend welche Umstände, z. B. Passage des Meerschweinchen- oder Kaninchenkörpers, so verändert werden kann, dass die Agglutinirbarkeit durch dasselbe Serum z. B. auf 1:100 oder 1:50 sinkt. Es wird ja von manchen Autoren behauptet, dass derartige Verhältnisse bei Typhusbakterien vorkommen sollen. Bei Pestbakterien hat die Passage durch die verschiedensten Thierarten, Wachsthum unter den verschiedensten Verhältnissen bei hohen und niedrigen Temperaturen, wie von Kolle und Martini vielfach geprüft worden ist, nicht den mindesten Einfluss auf die Agglutinirbarkeit; dieselbe steht vielmehr im umgekehrten Verhältniss zur Virulenz. Bei den ägyptischen Vibrionenculturen haben wir Veränderungen der Agglutinirbarkeit in dem Sinne, wie sie bei Typhusbakterien z. B. in Folge Passage des Meerschweinchenkörpers vorkommen sollen, nie beobachtet. Insbesondere haben sich die Culturen der choleraähnlichen Vibrionen nach vielen Uebertragungen auf künstliche Nährböden sowie andererseits auch bei Abimpfung aus sehr alten, Monate lang nicht umgezüchteten Culturen (bekanntlich Bedingungen, unter denen besonders leicht grössere sprunghafte Variationen auftreten) in Bezug auf die Agglutinirbarkeit durch ein Choleraserum (z. B. von Kaninchen VIII) genau so verhalten, wie am ersten Tage der Prüfung, wo sie seit Isolirung aus den menschlichen Fäces höchstens 1 bis 3 Umzüchtungen auf Nährböden erfahren hatten; der Agglutinationstiter war in beiden Fällen 1:20, d. h. nicht höher als gegenüber normalem Kaninchenserum. Wenn schon durch diese Feststellungen der Einwand hinfällig wird, dass die nicht von unserem Choleraserum agglutinirten Vibrionen etwa schwer agglutinirbarer oder inagglutinable Choleraculturen seien, so ist diese Annahme von vornherein ausgeschlossen durch den Umstand, dass wir mit den choleraähnlichen Vibrionen bei Kaninchen nur solche Serumarten erzeugen konnten, welche auf die betreffenden oder andere choleraähnliche Vibrionen, aber nie auf echte Choleravibrionen agglutinirend und im Thierversuch bakteriolytisch wirkten. Die zu Tabelle VIIIa beigegebnen Einzeltabellen zeigen in leicht übersichtlicher Weise diese Verhältnisse.

Damit soll nun nicht gesagt sein, dass es nicht Unterschiede in der Agglutinirbarkeit der verschiedenen Cholerastämme giebt. Wir müssen leicht und schwer agglutinable Stämme anerkennen. Von Pfeiffer und Kolle[1] wurde angenommen, dass diese Verschiedenheit in

[1] *Centralblatt für Bakteriologie.* 1896.

der Agglutinirbarkeit eine Funktion der Virulenz sei oder doch in einem nahen Verhältniss zu ihr stehe. Die Prüfung der ägyptischen Culturen zeigt indessen, dass echte Cholerastämme von gleicher Virulenz erhebliche Unterschiede in der Agglutinirbarkeit zeigen, die indessen bei Benutzung eines hochwerthigen Serums z. B. vom Titer 1:5000 höchstens schwanken zwischen 1:2000 bis 1:5000. Umgekehrt zeigten einige der frischen ägyptischen Culturen, die für Meerschweinchen fast avirulent waren, den gleichen Agglutinationstiter wie die virulenten. Unterschiede, wie sie bei Typhusculturen vorkommen sollen, haben wir bei unseren untersuchten frischen Choleraculturen nicht gesehen. Worauf die Unterschiede in der Agglutinirbarkeit beruhen, ist zur Zeit noch nicht aufgeklärt. Wichtig ist, dass die alten, lange in Laboratorien fortgezüchteten Choleraculturen eine ausserordentlich gute Agglutinirbarkeit besitzen. Es ist oben bereits angedeutet, worauf diese leichte Agglutinirbarkeit wahrscheinlich beruht, und auch die Pseudoagglutination erwähnt.

Von den Gegnern der Specificität der Agglutinationsphänomene ist gesagt worden, die Agglutinationswirkungen eines specifisch agglutinirenden Serums seien zum Theil als Gruppenreaction aufzufassen. Es konnte diese Behauptung allerdings nicht für die Choleravibrionen ohne Weiteres aufgestellt werden, wenigstens nicht mit wissenschaftlicher Berechtigung. Denn es war in den letzten Jahren keine Thatsacheb ekannt geworden, welche einen derartigen Schluss vom wissenschaftlichen Standpunkt aus gerechtfertigt erscheinen liess. Die Benutzung der Agglutinine zur Differentialdiagnose der Cholerabakterien von den choleraähnlichen Vibrionen war von Gruber und Durham[1] und fast gleichzeitig von Pfeiffer und Kolle[2] empfohlen worden. Es war von den genannten Autoren im Jahre 1895 eine grosse Anzahl aus der Epidemie von 1892 bis 1894 stammender Choleraculturen daraufhin untersucht worden, ob sie mit Hülfe eines hochwerthigen specifischen Choleraziegenserums sich identificiren bezw. von den choleraähnlichen Vibrionen differenziren liessen. Die damals an 29 Stämmen von Pfeiffer und Kolle erhaltenen Resultate hatten ein Resultat, welches sehr zu Gunsten einer Specificität der Agglutinine sprach, gezeitigt. Auch die an einer grösseren Zahl von Vibrionenstämmen ausgeführten Untersuchungen von Gruber und Durham sprachen für eine Specificität der Choleraagglutinine. Eine schwer wiegende Ausnahme, welche immer gegen das Gesetz der Specificität angeführt wurde, war die Agglutination des sogen. Vibrio Berolinensis. Dieser von M. Neisser unter Günther's Leitung isolirte und beschriebene Vibrio sollte nach Ansicht mehrerer

[1] *Münchener med. Wochenschrift.* 1895.

[2] *Deutsche med. Wochenschrift.* 1895.

Bakteriologen kein Choleravibrio sein, trotzdem aber von Choleraserum genau so stark wie echte Choleraculturen agglutinirt werden. Dieser Einwurf kann allerdings nicht als sehr stichhaltig betrachtet werden. Abgesehen davon, dass im Jahre 1895 bereits zwei verschiedene Vibrionenarten existirten, welche unter dem Namen Vibrio Berolinensis geführt wurden (die eine derselben, Cultur A, wurde im Pfeiffer'schen Versuch durch Choleraserum beeinflusst, war also eine Choleracultur, während der andere Culturstamm, Berolinensis B, nicht dadurch beeinflusst wurde), erlaubte die Herkunft dieses Vibrio den Verdacht, dass der eine Stamm desselben thatsächlich eine echte Choleracultur war. Denn dieser Vibrio war isolirt worden aus einer Wasserprobe, welcher Cholerabakterien absichtlich zugesetzt waren, um die Einwirkung von Desinfectionsmitteln auf Choleravibrionen zu studieren.

Bis zum Beginn der jetzt herrschenden Epidemie in Aegypten sind von Fachbakteriologen keine zuverlässigen Versuche angestellt, inwieweit die Agglutinationsprobe ein sicheres Erkennungsmittel der frisch aus dem Menschen isolirten Cholerabakterien ist. Unsere Untersuchungen haben nun, wie aus der anliegenden Uebersichtstabelle zu ersehen ist, keine Anhaltspunkte dafür ergeben, dass die sog. Gruppenreactionen bei den Choleraagglutininen, überhaupt den Vibrionenagglutininen eine Rolle spielen. Wie bereits gesagt, haben wir eine grosse Anzahl vonverschiedenen Serumarten hergestellt. Jede dieser Serumproben ist quantitativ genau austitrirt worden gegenüber einer grossen Anzahl von Culturen. Es hat sich stets gezeigt, dass das Serum, welches hergestellt war mit Choleraculturen, nur wieder die echten Choleraculturen, welche auch anderweitig sich als echte Choleraculturen legitimirten, beeinflusste. D a g e g e n b e e i n f l u s s t e s o l c h e s i n B e z u g a u f A g g l u t i n a t i o n z i e m l i c h h o c h w e r t h i g e s, v o n K a n i n c h e n i n d e r a n g e g e b e n e n W e i s e g e w o n n e n e s S e r u m d i e a n d e r e n V i b r i o n e n n i c h t m e h r o d e r b i s w e i l e n n u r g a n z u n e r h e b l i c h q u a n t i t a t i v k a u m m e h r n a c h w e i s b a r a l s n o r m a l e s S e r u m. Die Gruppenreactionen, welche bei Typhus und Coliserum vorhanden sein sollen, treten bei den Vibrionen nicht zu Tage. Wir haben sie bei unseren zahlreichen (über 1000 verschiedenen quantitativen) Bestimmungen ebenso wenig nachweisen können, wie sie bei den Pestagglutininen nach den Untersuchungen von M a r k l, K o l l e und M a r t i n i bestehen. Auch das Serum hoch gegen Pest immunisirter Pferde zeigt nur Agglutinationswirkung gegenüber den Pestbakterien, nicht dagegen auf die den Pestbakterien nahe stehenden Mikroorganismen, wie Hühnercholerabakterien u. s. w. Aber selbst wenn bei Hochtreibung von Thieren zwecks Gewinnung hoch agglutinirenden Serums mittels Injection steigender massiver Dosen der Culturmasse eine gewisse Gruppenwirkung zu Tage treten würde oder zu

Tage tritt, so ist dieselbe nach unseren Versuchen so ausserordentlich gering, dass sie unter praktischen Verhältnissen für die Differentialdiagnose keine Rolle spielt. Wir besitzen ein hochwerthiges agglutinirendes Pferdeserum, welches in der Verdünnung von 1:20000, d. h. also $^1/_{20}$ mg 1 Oese Choleracultur agglutinirt, das aber in der Verdünnung von 1:100, d. h. also in der Dosis von 1 cg, d. h. dem 200fachen derjenigen Menge, in der es bereits auf Cholerabakterien wirkt, nicht eine Spur agglutinirend auf die choleraähnlichen Vibrionen wirkt, so weit diese letzteren nicht schon durch die Verdünnung 1:100 des normalen Pferdeserums agglutinirt werden. Bei Kaninchenserum haben wir nie eine Andeutung dieser Gruppenagglutinationswirkung, wie auch aus den Protokollen zu ersehen ist, wahrgenommen. In der grossen Tabelle, Nr. VIII, auf welcher wir diese Resultate sehen, ist eine sehr grosse Zahl von Agglutinationsversuchen vereinigt. Es steckt eine ganz gewaltige Arbeit in der Ausarbeitung dieses Materials, an dem vor allen Dingen die Herren Hetsch, Lentz und Otto mitgearbeitet haben.

Wenn man berücksichtigt, dass hier 30 verschiedene Serumproben mit 30 verschiedenen Culturen quantitativ austitrirt sind und dass also in diesen 900 Versuchen nicht ein einziges Mal sich Gruppenreaction zu erkennen gegeben hat, so wird man doch an der Zuverlässigkeit derjenigen Experimentatoren, welche die Choleraagglutinine als ein Gruppenreagens auf Vibrionen hinstellen möchten, etwas zweifeln müssen. Bei Anwendung der angegebenen Methodik haben wir eine Gruppenreaction nicht gesehen; nur ein Mal glaubten wir, eine Gruppenreaction festgestellt zu haben. Das Serum von Kaninchen VI, welches wir bereits mehrmals geprüft hatten, ohne eine Wirkung bei diesem Serum auf andere als auf echte Cholerabakterien nachweisen zu können, zeigte nach einer erneuten Injection der Cultur VI auch eine Beeinflussung der Cultur V. Die Cultur V ist aber keine Choleracultur, sie ist ein taubenpathogener Vibrio, dessen Serum nur auf diese eine Vibrionenart wirkt, nicht dagegen auf Choleraculturen. Schon waren wir im Glauben, nun auch bei Cholera die Gruppenreaction annehmen zu müssen, da ergab eine Nachprüfung unserer Culturen, dass einige Tage vor der Injection des Kaninchens mit der angeblichen Cultur VI eine Verwechselung der Culturen V und VI durch Verwischen der Signatur eingetreten war. Das Kaninchen hatte eine Einspritzung von Cultur V und nicht von Cultur VI in Wirklichkeit erhalten, und in Folge dessen zeigte das Serum VI eine Wirkung gegenüber der Cultur V. Man wird ohne Weiteres zugestehen müssen, dass, wenn hier nicht durch sofortige Durchsicht der noch vorhandenen, im Eisschrank aufgehobenen Culturen der Fehler nachgewiesen worden wäre, wir bei weiteren Versuchen immer

Tabelle VIII. Uebersichts-

Cultur Nr.		Chol. Pfeiffer	Chol. Hankin	*Cult. Metschnikoff*	*Cult. Nordhafen*	Cult. Aegypt. I	Cult. Aegypt. II	Cult. Aegypt. III	*Cult. Aegypt. IV*	*Cult. Aegypt. V*	Cult. Aegypt. VI	Cult. Aegypt. VII
	Serum Nr.:	1	2	*3*	*4*	5	6	7	*8*	*9*	10	11
1	Chol. Pfeiffer . . .	+	+	⩡	⩡	+	+	+	⩡	⩡	+	+
2	„ Hankin . . .	+	+	⩡	⩡	+	+	+	⩡	⩡	+	+
3	*Cult. Metschnikoff* .	⩡	⩡	+	⩡	⩡	⩡	⩡	⩡	⩡	⩡	⩡
4	„ *Nordhafen* .	⩡	⩡	⩡	+	⩡	⩡	⩡	⩡	⩡	⩡	⩡
5	„ Aegypten I	+	+	⩡	⩡	+	+	+	⩡	⩡	+	+
6	„ „ II	+	+	⩡	⩡	+	+	+	⩡	⩡	+	+
7	„ „ III	+	+	⩡	⩡	+	+	+	⩡	⩡	+	+
8	„ *Aegypten IV*	⩡	⩡	⩡	⩡	⩡	⩡	⩡	+	⩡	⩡	⩡
9	„ *Aegypten V*	⩡	⩡	⩡	⩡	⩡	⩡	⩡	⩡	+	⩡	⩡
10	„ Aegypten VI	+	+	⩡	⩡	+	+	+	⩡	⩡	+	+
11	„ „ VII	+	+	⩡	⩡	+	+	+	⩡	⩡	+	+
12	„ „ VIII	+	+	⩡	⩡	+	+	+	⩡	⩡	+	+
13	„ „ IX	+	+	⩡	⩡	+	+	+	⩡	⩡	+	+
14	„ *Aegypten Xa*	⩡	⩡	⩡	⩡	⩡	⩡	⩡	⩡	⩡	⩡	⩡
15	„ Aegypten XI	+	+	⩡	⩡	+	+	+	⩡	⩡	+	+
16	„ *Aegypten XII*	⩡	⩡	⩡	⩡	⩡	⩡	⩡	⩡	⩡	⩡	⩡
17	„ Aegypten XIII	+	+	⩡	⩡	+	+	+	⩡	⩡	+	+
18	„ „ XIV						todt					
19	„ „ XV	+	+	⩡	⩡	+	+	+	⩡	⩡	+	+
20	„ „ XVI						todt					
21	„ „ XVII	+	+	⩡	⩡	+	+	+	⩡	⩡	+	+
22	„ „ XVIII	+	+	⩡	⩡	+	+	+	⩡	⩡	+	+
23	„ „ XIX	+	+	⩡	⩡	+	+	+	⩡	⩡	+	+
24	„ „ XX	+	+	⩡	⩡	+	+	+	⩡	⩡	+	+
25	„ „ XXI	+	+	⩡	⩡	+	+	+	⩡	⩡	+	+
26	„ Messina . .	+	+	⩡	⩡	+	+	+	⩡	⩡	+	+
27	„ El Tor I. .	+	+	⩡	⩡	+	+	+	⩡	⩡	+	+
28	„ *El Tor II*. .	⩡	⩡	⩡	⩡	⩡	⩡	⩡	⩡	⩡	⩡	⩡
29	„ Moucha. . .	+	+	⩡	⩡	+	+	+	⩡	⩡	+	+
30	„ *Maassen* . .	⩡	⩡	+	⩡	⩡	⩡	⩡	⩡	⩡	⩡	⩡

⩡ = agglutinirt bei 1 : 50 nicht. + = agglutinirt bei 1 : 1000 stark.

tabelle (Agglutination).

Cult. Aegypt. VIII	Cult. Aegypt. IX	*Cult. Aegypt. X*	Cult. Aegypt. XI	*Cult. Aegypt. XII*	Cult. Aegypt. XIII	Cult. Aegypt. XIV	Cult. Aegypt. XV	Cult. Aegypt. XVI	Cult. Aegypt. XVII	Cult. Aegypt. XVIII	Cult. Aegypt. XIX	Cult. Aegypt. XX	Cult. Aegypt. XXI	Cult. Messina	Cult. El Tor I	*Cult. El Tor II*	Cult. Moucha	*Cult. Maassen*
12	13	*14*	15	*16*	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	*28*	29	*30*
+	+	⊻	+	⊻	+		+		+	+	+	+	+	+	+	⊻	+	⊻
+	+	⊻	+	⊻	+		+		+	+	+	+	+	+	+	⊻	+	⊻
⊻	⊻	⊻	⊻	⊻	⊻		⊻		⊻	⊻	⊻	⊻	⊻	⊻	⊻	⊻	⊻	+
⊻	⊻	⊻	⊻	⊻	⊻		⊻		⊻	⊻	⊻	⊻	⊻	⊻	⊻	⊻	⊻	⊻
+	+	⊻	+	⊻	+		+		+	+	+	+	+	+	+	⊻	+	⊻
+	+	⊻	+	⊻	+		+		+	+	+	+	+	+	+	⊻	+	⊻
+	+	⊻	+	⊻	+		+		+	+	+	+	+	+	+	⊻	+	⊻
⊻	⊻	⊻	⊻	⊻	⊻		⊻		⊻	⊻	⊻	⊻	⊻	⊻	⊻	⊻	⊻	⊻
⊻	⊻	⊻	⊻	⊻	⊻	todt	⊻	todt	⊻	⊻	⊻	⊻	⊻	⊻	⊻	⊻	⊻	⊻
+	+	⊻	+	⊻	+		+		+	+	+	+	+	+	+	⊻	+	⊻
+	+	⊻	+	⊻	+		+		+	+	+	+	+	+	+	⊻	+	⊻
+	+	⊻	+	⊻	+		+		+	+	+	+	+	+	+	⊻	+	⊻
+	+	⊻	+	⊻	+		+		+	+	+	+	+	+	+	⊻	+	⊻
⊻	⊻	+	⊻	⊻	⊻		⊻		⊻	⊻	⊻	⊻	⊻	⊻	⊻	+	⊻	⊻
+	+	⊻	+	⊻	+		+		+	+	+	+	+	+	+	⊻	+	⊻
⊻	⊻	⊻	⊻	+	⊻		⊻		⊻	⊻	⊻	⊻	⊻	⊻	⊻	⊻	⊻	⊻
+	+	⊻	+	⊻	+		+		+	+	+	+	+	+	+	⊻	+	⊻
			todt										todt					
+	+	⊻	+	⊻	+		+		+	+	+	+	+	+	+	⊻	+	⊻
			todt										todt					
+	+	⊻	+	⊻	+		+		+	+	+	+	+	+	+	⊻	+	⊻
+	+	⊻	+	⊻	+		+		+	+	+	+	+	+	+	⊻	+	⊻
+	+	⊻	+	⊻	+		+		+	+	+	+	+	+	+	⊻	+	⊻
+	+	⊻	+	⊻	+		+		+	+	+	+	+	+	+	⊻	+	⊻
+	+	⊻	+	⊻	+	todt	+	todt	+	+	+	+	+	+	+	⊻	+	⊻
+	+	⊻	+	⊻	+		+		+	+	+	+	+	+	+	⊻	+	⊻
+	+	⊻	+	⊻	+		+		+	+	+	+	+	+	+	⊻	+	⊻
⊻	⊻	+	⊻	⊻	⊻		⊻		⊻	⊻	⊻	⊻	⊻	⊻	⊻	+	⊻	⊻
+	+	⊻	+	⊻	+		+		+	+	+	+	+	+	+	⊻	+	⊻
⊻	⊻	⊻	⊻	⊻	⊻		⊻		⊻	⊻	⊻	⊻	⊻	⊻	⊻	⊻	⊻	+

Die Agglutination ist angestellt mit Kaninchen-Serumproben.

Tabelle VIIIb 1.

Cultur Pfeiffer wird agglutinirt von:

Lfd. Nr.	Serum	bis zur Verdünnung von											Bemerkungen
		1 : 10	1 : 20	1 : 50	1 : 100	1 : 200	1 : 500	1 : 1000	1 : 2000	1 : 5000	1 : 10000	1 : 20000	
1	Pfeiffer	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
2	Hankin	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
3	Metschnikoff	+	0	0									
4	Nordhafen	+	0	0									
5	Aegypten I	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	
6	„ II	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	
7	„ III	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	
8	„ IV	0											
9	„ V	+	+	0									
10	„ VI	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	
11	„ VII	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
12	„ VIII	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	
13	„ IX	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
14	„ Xa	0	0										
15	„ XI	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
16	„ XII	0											
17	„ XIII	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
18	„ XIV	todt											
19	„ XV	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
20	„ XVI	todt											
21	„ XVII	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	
22	„ XVIII	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
23	„ XIX	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
24	„ XX	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
25	„ XXI	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
26	Messina	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
27	El Tor I	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	
28	El Tor II	0											
29	Moucha	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
30	Maassen	+	0										

Tabelle VIIIb2.

Cultur Hankin wird agglutinirt von:

Lfd. Nr.	Serum	bis zur Verdünnung von 1:10	1:20	1:50	1:100	1:200	1:500	1:1000	1:2000	1:5000	1:10000	1:20000	Bemerkungen
1	Pfeiffer	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	
2	Hankin	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	
3	Metschnikoff	+	+	0									
4	Nordhafen	+	+	0									
5	Aegypten I	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	
6	„ II	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	
7	„ III	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	
8	„ IV	+	+	+	0								
9	„ V	+	+	+	0								
10	„ VI	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	
11	„ VII	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	
12	„ VIII	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	
13	„ IX	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±		
14	„ Xa	+	0										
15	„ XI	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	
16	„ XII	+	+	0									
17	„ XIII	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	
18	„ XIV	todt											
19	„ XV	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	
20	„ XVI	todt											
21	„ XVII	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	
22	„ XVIII	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	
23	„ XIX	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	
24	„ XX	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	
25	„ XXI	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	
26	Messina	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	
27	El Tor I	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	
28	El Tor II	+	+	0									
29	Moucha	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	
30	Maassen	+	+	0									

Tabelle VIIIb 3.

Cultur Metschnikoff wird agglutinirt von:

Lfd. Nr.	Serum	bis zur Verdünnung von											Bemerkungen
		1:10	1:20	1:50	1:100	1:200	1:500	1:1000	1:2000	1:5000	1:10000	1:20000	
1	Pfeiffer	0											
2	Hankin	+	+	0									
3	Metschnikoff	+	+	+	+	+	+	+	0				
4	Nordhafen	+	+	+	0								
5	Aegypten I	+	0										
6	„ II	+	0										
7	„ III	+	0										
8	„ IV	+	0										
9	„ V	+	+	+	0								
10	„ VI	0											
11	„ VII	+	0										
12	„ VIII	+	+	0									
13	„ IX	+	0										
14	„ Xa	+	0										
15	„ XI	+	0										
16	„ XII	0											
17	„ XIII	0											
18	„ XIV	todt											
19	„ XV	0											
20	„ XVI	todt											
21	„ XVII	0											
22	„ XVIII	0											
23	„ XIX	+	0										
24	„ XX	+	0										
25	„ XXI	+	0										
26	Messina	0											
27	El Tor I	0											
28	El Tor II	0											
29	Moucha	0											
30	Maassen	+	+	+	+	+	+	+	0				

Tabelle VIIIb[4].

Cultur Nordhafen wird agglutinirt von:

Lfd. Nr.	Serum	bis zur Verdünnung von											Bemerkungen
		1 : 10	1 : 20	1 : 50	1 : 100	1 : 200	1 : 500	1 : 1000	1 : 2000	1 : 5000	1 : 10000	1 : 20000	
1	Pfeiffer	0											
2	Hankin	0											
3	Metschnikoff	0											
4	Nordhafen	+	+	+	+	+	+	0					
5	Aegypten I	0											
6	„ II	0											
7	„ III	0											
8	„ IV	0											
9	„ V	0											
10	„ VI	0											
11	„ VII	0											
12	„ VIII	0											
13	„ IX	0											
14	„ Xa	0											
15	„ XI	0											
16	„ XII	0											
17	„ XIII	0											
18	„ XIV	todt											
19	„ XV	0											
20	„ XVI	todt											
21	„ XVII	0											
22	„ XVIII	0											
23	„ XIX	0											
24	„ XX	0											
25	„ XXI	0											
26	Messina	0											
27	El Tor I	0											
28	El Tor II	0											
29	Moucha	0											
30	Maassen	0											

Tabelle VIIIb 5.

Cultur Aegypten I wird agglutinirt von:

Lfd. Nr.	Serum	bis zur Verdünnnng von											Bemerkungen
		1 : 10	1 : 20	1 : 50	1 : 100	1 : 200	1 : 500	1 : 1000	1 : 2000	1 : 5000	1 : 10000	1 : 20000	
1	Pfeiffer	+	+	+	+	+	+	+	0				
2	Hankin	+	+	+	+	+	+	+	0				
3	Metschnikoff	0	0										
4	Nordhafen	+	0	0									
5	Aegypten I	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
6	„ II	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
7	„ III	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
8	„ IV	+	0										
9	„ V	0											
10	„ VI	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
11	„ VII	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
12	„ VIII	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
13	„ IX	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
14	„ Xa	0											
15	„ XI	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
16	„ XII	+	0										
17	„ XIII	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
18	„ XIV	todt											
19	„ XV	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
20	„ XVI	todt											
21	„ XVII	+	+	+	+	+	+	+	0				
22	„ XVIII	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
23	„ XIX	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
24	„ XX	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
25	„ XXI	+	+	+	+	+	+	+	0				
26	Messina	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
27	El Tor I	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
28	El Tor II	0											
29	Moucha	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
30	Maassen	0											

Tabelle VIIIb 6.

Cultur Aegypten II wird agglutinirt von:

Lfd. Nr.	Serum	bis zur Verdünnung von											Bemerkungen
		1 : 10	1 : 20	1 : 50	1 : 100	1 : 200	1 : 500	1 : 1000	1 : 2000	1 : 5000	1 : 10000	1 : 20000	
1	Pfeiffer	+	+	+	+	+	+	+	0				
2	Hankin	+	+	+	+	+	+	+	0				
3	Metschnikoff	0	0										
4	Nordhafen	+	0	0									
5	Aegypten I	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
6	„ II	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
7	„ III	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
8	„ IV	+	0										
9	„ V	0											
10	„ VI	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
11	„ VII	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
12	„ VIII	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	
13	„ IX	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	
14	„ Xa	0											
15	„ XI	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
16	„ XII	0											
17	„ XIII	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
18	„ XIV	todt											
19	„ XV	+	+	+	+	+	+	+	0				
20	„ XVI	todt											
21	„ XVII	+	+	+	+	+	+	+	0				
22	„ XVIII	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
23	„ XIX	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
24	„ XX	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
25	„ XXI	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
26	Messina	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
27	El Tor I	+	+	+	+	+	+	+	0				
28	El Tor II	0											
29	Moucha	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
30	Maassen	0											

Tabelle VIIIb7.

Cultur Aegypten III wird agglutinirt von:

Lfd. Nr.	Serum	bis zur Verdünnung von											Bemerkungen
		1 : 10	1 : 20	1 : 50	1 : 100	1 : 200	1 : 500	1 : 1000	1 : 2000	1 : 5000	1 : 10000	1 : 20000	
1	Pfeiffer	+	+	+	+	+	+	+	0				
2	Hankin	+	+	+	+	+	+	+	0				
3	Metschnikoff	0	0										
4	Nordhafen	0											
5	Aegypten I	+	+	+	+	+	+	+	0				
6	„ II	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
7	„ III	+	+	+	+	+	+	+	+	0			1/4000 Grenze
8	„ IV	0	0										
9	„ V	0											
10	„ VI	+	+	+	+	+	+	+	0				
11	„ VII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
12	„ VIII	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	
13	„ IX	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
14	„ Xa	0											
15	„ XI	+	+	+	+	+	+	+	0				
16	„ XII	0											
17	„ XIII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
18	„ XIV	todt											
19	„ XV	+	+	+	+	+	+	+	0				
20	„ XVI	todt											
21	„ XVII	+	+	+	+	+	+	+	0				
22	„ XVIII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
23	„ XIX	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
24	„ XX	+	+	+	+	+	+	+	0				
25	„ XXI	+	+	+	+	+	+	+	0				
26	Messina	+	+	+	+	+	+	+	0				
27	El Tor I	+	+	+	+	+	+	+	0				
28	El Tor II	0											
29	Moucha	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
30	Maassen	0											

Tabelle VIIIb8.

Cultur Aegypten IV wird agglutinirt von:

Lfd. Nr.	Serum	bis zur Verdünnung von											Bemerkungen
		1 : 10	1 : 20	1 : 50	1 : 100	1 : 200	1 : 500	1 : 1000	1 : 2000	1 : 5000	1 : 10000	1 : 20000	
1	Pfeiffer	0											
2	Hankin	0											
3	Metschnikoff	0	0										
4	Nordhafen	+	0										
5	Aegypten I	0											
6	„ II	0											
7	„ III	0											
8	„ IV	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
9	„ V	+	+	+	0								
10	„ VI	0											
11	„ VII	0											
12	„ VIII	+	0										
13	„ IX	0											
14	„ Xa	0											
15	„ XI	+	0										
16	„ XII	0											
17	„ XIII	+	0										
18	„ XIV	todt											
19	„ XV	0											
20	„ XVI	todt											
21	„ XVII	0											
22	„ XVIII	0											
23	„ XIX	0											
24	„ XX	0	0										
25	„ XXI	0	0										
26	Messina	0											
27	El Tor I	0											
28	El Tor II	0											
29	Moucha	0											
30	Maassen	0	0										

Tabelle VIIIb 9.

Cultur Aegypten V wird agglutinirt von:

Lfd. Nr.	Serum	bis zur Verdünnung von											Bemerkungen
		1 : 10	1 : 20	1 : 50	1 : 100	1 : 200	1 : 500	1 : 1000	1 : 2000	1 : 5000	1 : 10000	1 : 20000	
1	Pfeiffer	0											
2	Hankin	0											
3	Metschnikoff	0	0										
4	Nordhafen	+	0	0									
5	Aegypten I	0											
6	„ II	0											
7	„ III	0											
8	„ IV	+	+	0									
9	„ V	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
10	„ VI	0											
11	„ VII	0											
12	„ VIII	0											
13	„ IX	0											
14	„ Xa	0											
15	„ XI	0											
16	„ XII	0											
17	„ XIII	0											
18	„ XIV	todt											
19	„ XV	0											
20	„ XVI	todt											
21	„ XVII	0											
22	„ XVIII	0											
23	„ XIX	0											
24	„ XX	0	0										
25	„ XXI	0	0										
26	Messina	0											
27	El Tor I	0											
28	El Tor II	0											
29	Moucha	0											
30	Maassen	0	0										

Tabelle VIIIb 10.

Cultur Aegypten VI wird agglutinirt von:

Lfd. Nr.	Serum	bis zur Verdünnung von											Bemerkungen
		1 : 10	1 : 20	1 : 50	1 : 100	1 : 200	1 : 500	1 : 1000	1 : 2000	1 : 5000	1 : 10000	1 : 20000	
1	Pfeiffer	+	+	+	+	+	+	+	0				
2	Hankin	+	+	+	+	+	+	+	0				
3	Metschnikoff	0	0										
4	Nordhafen	+	0	0									
5	Aegypten I	+	+	+	+	+	+	+	0				
6	„ II	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
7	„ III	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
8	„ IV	0	0										
9	„ V	0											
10	„ VI	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
11	„ VII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
12	„ VIII	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
13	„ IX	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
14	„ Xa	0											
15	„ XI	0											
16	„ XII	0											
17	„ XIII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
18	„ XIV	todt											
19	„ XV	+	+	+	+	+	+	+	0				
20	„ XVI	todt											
21	„ XVII	+	+	+	+	+	+	+	0				
22	„ XVIII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
23	„ XIX	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
24	„ XX	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
25	„ XXI	+	+	+	+	+	+	+	0				
26	Messina	+	+	+	+	+	+	+	0				
27	El Tor I	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
28	El Tor II	0											
29	Moucha	+	+	+	+	+	+	+	0				
30	Maassen	0											

Tabelle VIIIb 11.

Cultur Aegypten VII wird agglutinirt von:

Lfd. Nr.	Serum	bis zur Verdünnung von											Bemerkungen
		1 : 10	1 : 20	1 : 50	1 : 100	1 : 200	1 : 500	1 : 1000	1 : 2000	1 : 5000	1 : 10000	1 : 20000	
1	Pfeiffer	+	+	+	+	+	+	+	0				
2	Hankin	+	+	+	+	+	+	+	0				
3	Metschnikoff	+	0										
4	Nordhafen	+	0										
5	Aegypten I	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
6	„ II	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
7	„ III	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
8	„ IV	+	0										
9	„ V	+	0										
10	„ VI	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
11	„ VII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
12	„ VIII	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
13	„ IX	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
14	„ Xa	0											
15	„ XI	+	+	+	+	+	+	+	0				
16	„ XII	0											
17	„ XIII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
18	„ XIV	todt											
19	„ XV	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
20	„ XVI	todt											
21	„ XVII	+	+	+	+	+	+	+	0				
22	„ XVIII	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
23	„ XIX	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
24	„ XX	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
25	„ XXI	+	+	+	+	+	+	+	0				
26	Messina	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
27	El Tor I	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
28	El Tor II	+	0										
29	Moucha	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
30	Maassen	0											

Tabelle VIIIb[12].

Cultur Aegypten VIII wird agglutinirt von:

Lfd. Nr.	Serum	bis zur Verdünnung von											Bemerkungen
		1:10	1:20	1:50	1:100	1:200	1:500	1:1000	1:2000	1:5000	1:10000	1:20000	
1	Pfeiffer	+	+	+	+	+	+	+	0				
2	Hankin	+	+	+	+	+	+	+	0				
3	Metschnikoff	+	0										
4	Nordhafen	0											
5	Aegypten I	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
6	„ II	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
7	„ III	+	+	+	+	+	+	+	0				
8	„ IV	0											
9	„ V	+	0										
10	„ VI	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
11	„ VII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
12	„ VIII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
13	„ IX	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
14	„ Xa	0											
15	„ XI	+	+	+	+	+	+	+	0				
16	„ XII	0											
17	„ XIII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
18	„ XIV	todt											
19	„ XV	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
20	„ XVI	todt											
21	„ XVII	+	+	+	+	+	+	+	0				
22	„ XVIII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
23	„ XIX	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
24	„ XX	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
25	„ XXI	+	+	+	+	+	+	+	0				
26	Messina	+	+	+	+	+	+	+	0				
27	El Tor I	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
28	El Tor II	0											
29	Moucha	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
30	Maassen	0											

Tabelle VIIIb 13.

Cultur Aegypten IX wird agglutinirt von:

Lfd. Nr.	Serum	bis zur Verdünnung von											Bemerkungen
		1 : 10	1 : 20	1 : 50	1 : 100	1 : 200	1 : 500	1 : 1000	1 : 2000	1 : 5000	1 : 10000	1 : 20000	
1	Pfeiffer	+	+	+	+	+	+	+	0				
2	Hankin	+	+	+	+	+	+	+	0				
3	Metschnikoff	+											
4	Nordhafen	0	0										
5	Aegypten I	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
6	„ II	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
7	„ III	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
8	„ IV	+	0										
9	„ V	+	0										
10	„ VI	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
11	„ VII	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
12	„ VIII	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
13	„ IX	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
14	„ Xa	+	0										
15	„ XI	+	+	+	+	+	+	+	0				
16	„ XII	0											
17	„ XIII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
18	„ XIV	t o d t											
19	„ XV	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
20	„ XVI	t o d t											
21	„ XVII	+	+	+	+	+	+	+	0				
22	„ XVIII	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
23	„ XIX	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
24	„ XX	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
25	„ XXI	+	+	+	+	+	+	+	0				
26	Messina	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
27	El Tor I	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
28	El Tor II	+	0										
29	Moucha	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
30	Maassen	+	0										

Tabelle VIIIb[14].

Cultur Aegypten Xa wird agglutinirt von:

Lfd. Nr.	Serum	bis zur Verdünnung von											Bemerkungen
		1 : 10	1 : 20	1 : 50	1 : 100	1 : 200	1 : 500	1 : 1000	1 : 2000	1 : 5000	1 : 10000	1 : 20000	
1	Pfeiffer	+	+	+	0								
2	Hankin	0											
3	Metschnikoff	+	+	0									
4	Nordhafen	+	+	0									
5	Aegypten I	+	+	0									
6	„ II	+	+	0									
7	„ III	+	+	0									
8	„ IV	+	+	0									
9	„ V	+	+	0									
10	„ VI	0											
11	„ VII	+	+	+									
12	„ VIII	+	+	0									
13	„ IX	+	+	0									
14	„ Xa	+	+	+	+	+	+	+	0				
15	„ XI	+	0										
16	„ XII	+	+	0									
17	„ XIII	+	+	+	0								
18	„ XIV	todt											
19	„ XV	+	0										
20	„ XVI	todt											
21	„ XVII	+	0										
22	„ XVIII	+	+	0									
23	„ XIX	+	+	0									
24	„ XX	+	+	0									
25	„ XXI	+	0										
26	Messina	0											
27	El Tor I	+	+	0									
28	El Tor II	+	+	+	+	+	+	0					
29	Mouchau	+	+	0									
30	Maassen	+	0										

Tabelle VIIIb 15.

Cultur Aegypten XI wird agglutinirt von

Lfd. Nr.	Serum	bis zur Verdünnung von											Bemerkungen
		1 : 10	1 : 20	1 : 50	1 : 100	1 : 200	1 : 500	1 : 1000	1 : 2000	1 : 5000	1 : 10000	1 : 20000	
1	Pfeiffer	+	+	+	+	+	+	+	0				
2	Hankin	+	+	+	+	+	+	+	0				
3	Metschnikoff	+	0										
4	Nordhafen	0											
5	Aegypten I	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
6	„ II	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
7	„ III	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
8	„ IV	+	0										
9	„ V	+	0										
10	„ VI	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
11	„ VII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
12	„ VIII	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
13	„ IX	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
14	„ Xa	+	0										
15	„ XI	+	+	+	+	+	+	+	0				
16	„ XII	+	0										
17	„ XIII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
18	„ XIV	todt											
19	„ XV	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
20	„ XVI	todt											
21	„ XVII	+	+	+	+	+	+	+	0				
22	„ XVIII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
23	„ XIX	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
24	„ XX	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
25	„ XXI	+	+	+	+	+	+	+	0				
26	Messina	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
27	El Tor I	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
28	El Tor II	0											
29	Moucha	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
30	Maassen	0											

Tabelle VIIIb16.

Cultur Aegypten XII wird agglutinirt von:

Lfd. Nr.	Serum	bis zur Verdünnung von											Bemerkungen
		1 : 10	1 : 20	1 : 50	1 : 100	1 : 200	1 : 500	1 : 1000	1 : 2000	1 : 5000	1 : 10000	1 : 20000	
1	Pfeiffer	+	+	0									
2	Hankin	+	+	0									
3	Metschnikoff	+	+	0									
4	Nordhafen	+	0										
5	Aegypten I	+	+	0									
6	„ II	+	+	0									
7	„ III	+	0										
8	„ IV	+	+	0									
9	„ V	+	0										
10	„ VI	+	0										
11	„ VII	+	+	0									
12	„ VIII	+	0										
13	„ IX	+	0										
14	„ Xa	+	0										
15	„ XI	+	0										
16	„ XII	+	+	+	+	+	+	0					
17	„ XIII	+	0										
18	„ XIV	todt											
19	„ XV	+	0										
20	„ XVI	todt											
21	„ XVII	+	0										
22	„ XVIII	+	+	0									
23	„ XIX	+	0										
24	„ XX	+	+	0									
25	„ XXI	+	+	0									
26	Messina	+	0										
27	El Tor I	+	+	0									
28	El Tor II	+	+	0									
29	Moucha	+	+	0									
30	Maassen	+	+	0									

Tabelle XIIIb 17.

Cultur Aegypten VIII wird agglutinirt von:

Lfd. Nr.	Serum	bis zur Verdünnung von											Bemerkungen
		1 : 10	1 : 20	1 : 50	1 : 100	1 : 200	1 : 500	1 : 1000	1 : 2000	1 : 5000	1 : 10000	1 : 20000	
1	Pfeiffer	+	+	+	+	+	+	+	0				
2	Hankin	+	+	+	+	+	+	+	0				
3	Metschnikoff	+	0										
4	Nordhafen	0											
5	Aegypten I	+	+	+	+	+	+	+	0				
6	„ II	+	+	+	+	+	+	+	0				
7	„ III	+	+	+	+	+	+	+	0				
8	„ IV	+	0										
9	„ V	+	0										
10	„ VI	+	+	+	+	+	+	+	0				
11	„ VII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
12	„ VIII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
13	„ IX	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
14	„ Xa	0	0										
15	„ XI	+	+	+	+	+	+	+	0				
16	„ XII	0	0										
17	„ XIII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
18	„ XIV	t o d t											
19	„ XV	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
20	„ XVI	t o d t											
21	„ XVII	+	+	+	+	+	+	+	0				
22	„ XVIII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
23	„ XIX	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
24	„ XX	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
25	„ XXI	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
26	Messina	+	+	+	+	+	+	+	0				
27	El Tor I	+	+	+	+	+	+	+	0				
28	El Tor II	+	0										
29	Moucha	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
30	Maassen	0	0										

Tabelle VIIIb[19].

Cultur Aegypten XV wird agglutinirt von:

Lfd. Nr.	Serum	bis zur Verdünnung von											Bemerkungen
		1:10	1:20	1:50	1:100	1:200	1:500	1:1000	1:2000	1:5000	1:10000	1:20000	
1	Pfeiffer	+	+	+	+	+	+	+	0				
2	Hankin	+	+	+	+	+	+	+	0				
3	Metschnikoff	+	0										
4	Nordhafen	0											
5	Aegypten I	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
6	„ II	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
7	„ III	+	+	+	+	+	+	+	0				
8	„ IV	0	0										
9	„ V	+											
10	„ VI	+	+	+	+	+	+	+	0				
11	„ VII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
12	„ VIII	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
13	„ IX	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
14	„ Xa	0											
15	„ XI	+	+	+	+	+	+	+	0				
16	„ XII	0											
17	„ XIII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
18	„ XIV	todt											
19	„ XV	+	+	+	+	+	+	+	0				
20	„ XVI	todt											
21	„ XVII	+	+	+	+	+	+	+	0				
22	„ XVIII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
23	„ XIX	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
24	„ XX	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
25	„ XXI	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
26	Messina	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
27	El Tor I	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
28	El Tor II	0											
29	Moucha	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
30	Maassen	0											

Tabelle VIIIb21.

Cultur Aegypten XVII wird agglutinirt von:

Lfd. Nr.	Serum	bis zur Verdünnung von											Bemerkungen
		1 : 10	1 : 20	1 : 50	1 : 100	1 : 200	1 : 500	1 : 1000	1 : 2000	1 : 5000	1 : 10000	1 : 20000	
1	Pfeiffer	+	+	+	+	+	+	+	0				
2	Hankin	+	+	+	+	+	+	+	0				
3	Metschnikoff	+	0										
4	Nordhafen	+	0										
5	Aegypten I	+	+	+	+	+	+	+	0				
6	„ II	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
7	„ III	+	+	+	+	+	+	+	0				
8	„ IV	0	0										
9	„ V	+	0										
10	„ VI	+	+	+	+	+	+	+	0				
11	„ VII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
12	„ VIII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
13	„ IX	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
14	„ Xa	0											
15	„ XI	+	+	+	+	+	+	+	0				
16	„ XII	0											
17	„ XIII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
18	„ XIV	todt											
19	„ XV	+	+	+	+	+	+	+	0				
20	„ XVI	todt											
21	„ XVII	+	+	+	+	+	+	+	0				
22	„ XVIII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
23	„ XIX	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
24	„ XX	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
25	„ XXI	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
26	Messina	+	+	+	+	+	+	+	0				
27	El Tor I	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
28	El Tor II	0											
29	Moucha	+	+	+	+	+	+	+	0				
30	Maassen	0											

Tabelle VIIIb 21.

Cultur Aegypten XVIII wird agglutinirt von:

Lfd. Nr.	Serum	bis zur Verdünnung von											Bemerkungen
		1 : 10	1 : 20	1 : 50	1 : 100	1 : 200	1 : 500	1 : 1000	1 : 2000	1 : 5000	1 : 10000	1 : 20000	
1	Pfeiffer	+	+	+	+	+	+	+	0				
2	Hankin	+	+	+	+	+	+	+	0				
3	Metschnikoff	+	+	0									
4	Nordhafen	0											
5	Aegypten I	+	+	+	+	+	+	+	0				
6	„ II	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
7	„ III	+	+	+	+	+	+	+					
8	„ IV	0	0										
9	„ V	+	0										
10	„ VI	+	+	+	+	+	+	+					
11	„ VII	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	
12	„ VIII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
13	„ IX	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
14	„ Xa	0											
15	„ XI	+	+	+	+	+	+	+	0				
16	„ XII	0											
17	„ XIII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
18	„ XIV	todt											
19	„ XV	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
20	„ XVI	todt											
21	„ XVII	+	+	+	+	+	+	+	0				
22	„ XVIII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
23	„ XIX	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
24	„ XX	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
25	„ XXI	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
26	Messina	+	+	+	+	+	+	+	0				
27	El Tor I	+	+	+	+	+	+	+	0				
28	El Tor II	+	0										
29	Moucha	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
30	Maassen	0											

Tabelle VIIIb[23].

Cultur Aegypten XIX wird agglutinirt von:

Lfd. Nr.	Serum	bis zur Verdünnung von											Bemerkungen
		1 : 10	1 : 20	1 : 50	1 : 100	1 : 200	1 : 500	1 : 1000	1 : 2000	1 : 5000	1 : 10000	1 : 20000	
1	Pfeiffer	+	+	+	+	+	+	+	0				
2	Hankin	+	+	+	+	+	+	+	0				
3	Metschnikoff	+	0										
4	Nordhafen	0											
5	Aegypten I	+	+	+	+	+	+	+	0				
6	„ II	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
7	„ III	+	+	+	+	+	+	+	0				
8	„ IV	0	0										
9	„ V	+	0										
10	„ VI	+	+	+	+	+	+	+	0				
11	„ VII	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
12	„ VIII	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
13	„ IX	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
14	„ Xa	0											
15	„ XI	+	+	+	+	+	+	+	0				
16	„ XII	0											
17	„ XIII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
18	„ XIV	todt											
19	„ XV	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
20	„ XVI	todt											
21	„ XVII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
22	„ XVIII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
23	„ XIX	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
24	„ XX	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
25	„ XXI	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
26	Messina	+	+	+	+	+	+	+	0				
27	El Tor I	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
28	El Tor II	0											
29	Moucha	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
30	Maassen	+	0										

Tabelle VIIIb 24.

Cultur Aegypten XX wird agglutinirt von:

Lfd. Nr.	Serum	bis zur Verdünnung von											Bemerkungen
		1 : 10	1 : 20	1 : 50	1 : 100	1 : 200	1 : 500	1 : 1000	1 : 2000	1 : 5000	1 : 10000	1 : 20000	
1	Pfeiffer	+	+	+	+	+	+	+	0				
2	Hankin	+	+	+	+	+	+	+	0				
3	Metschnikoff	+	0										
4	Nordhafen	0											
5	Aegypten I	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
6	„ II	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
7	„ III	+	+	+	+	+	+	+	0				
8	„ IV	+	0										
9	„ V	0											
10	„ VI	+	+	+	+	+	+	+	0				
11	„ VII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
12	„ VIII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
13	„ IX	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
14	„ Xa	+	0										
15	„ XI	+	+	+	+	+	+	+	0				
16	„ XII	0	0										
17	„ XIII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
18	„ XIV	todt											
19	„ XV	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
20	„ XVI	todt											
21	„ XVII	+	+	+	+	+	+	+	0				
22	„ XVIII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
23	„ XIX	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
24	„ XX	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
25	„ XXI	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
26	Messina	+	+	+	+	+	+	+	0				
27	El Tor I	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
28	El Tor II	+	0										
29	Moucha	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
30	Maassen	+	0										

Tabelle VIIIb 25.

Cultur Aegypten XXI wird agglutinirt von:

Lfd. Nr.	Serum	bis zur Verdünnung von											Bemerkungen
		1:10	1:20	1:50	1:100	1:200	1:500	1:1000	1:2000	1:5000	1:10000	1:20000	
1	Pfeiffer	+	+	+	+	+	+	+	0				
2	Hankin	+	+	+	+	+	+	+	0				
3	Metschnikoff	+	0										
4	Nordhafen	0											
5	Aegypten I	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
6	„ II	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
7	„ III	+	+	+	+	+	+	+	0				
8	„ IV	+	0										
9	„ V	+	0										
10	„ VI	+	+	+	+	+	+	+	0				
11	„ VII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
12	„ VIII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
13	„ IX	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
14	„ Xa	+											
15	„ XI	+	+	+	+	+	+	+	0				
16	„ XII	+	0										
17	„ XIII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
18	„ XIV	todt											
19	„ XV	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
20	„ XVI	todt											
21	„ XVII	+	+	+	+	+	+	+	0				
22	„ XVIII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
23	„ XIX	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
24	„ XX	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
25	„ XXI	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
26	Messina	+	+	+	+	+	+	+	0				
27	El Tor I	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
28	El Tor II	0											
29	Moucha	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
30	Maassen	0											

Tabelle VIIIb 26.

Cultur Messina wird agglutinirt von:

Lfd. Nr.	Serum	bis zur Verdünnung von 1 : 10	1 : 20	1 : 50	1 : 100	1 : 200	1 : 500	1 : 1000	1 : 2000	1 : 5000	1 : 10000	1 : 20000	Bemerkungen
1	Pfeiffer	+	+	+	+	+	+	+	0				
2	Hankin	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
3	Metschnikoff	+	+	0									
4	Nordhafen	+	0										
5	Aegypten I	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
6	„ II	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
7	„ III	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
8	„ IV	+	0										
9	„ V	0											
10	„ VI	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
11	„ VII	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
12	„ VIII	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	
13	„ IX	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
14	„ Xa	0											
15	„ XI	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
16	„ XII	0											
17	„ XIII	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
18	„ XIV	todt											
19	„ XV	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
20	„ XVI	todt											
21	„ XVII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
22	„ XVIII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
23	„ XIX	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
24	„ XX	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
25	„ XXI	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
26	Messina	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
27	El Tor I	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
28	El Tor II	0											
29	Moucha	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
30	Maassen	+	+	0									

Tabelle VIIIb[27].

Cultur El Tor I wird agglutinirt von:

Lfd. Nr.	Serum	bis zur Verdünnung von											Bemerkungen
		1 : 10	1 : 20	1 : 50	1 : 100	1 : 200	1 : 500	1 : 1000	1 : 2000	1 : 5000	1 : 10000	1 : 20000	
1	Pfeiffer	+	+	+	+	+	+	+	0				
2	Hankin	+	+	+	+	+	+	+	0				
3	Metschnikoff	+	0										
4	Nordhafen	0											
5	Aegypten I	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
6	„ II	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
7	„ III	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		1/4000 Grenze
8	„ IV	0											
9	„ V	+	0										
10	„ VI	+	+	+	+	+	+	+	0				
11	„ VII	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
12	„ VIII	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	
13	„ IX	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
14	„ Xa	0											
15	„ XI	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
16	„ XII	0											
17	„ XIII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
18	„ XIV	todt											
19	„ XV	+	+	+	+	+	+	+	0				
20	„ XVI	todt											
21	„ XVII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
22	„ XVIII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
23	„ XIX	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
24	„ XX	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
25	„ XXI	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
26	Messina	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
27	El Tor I	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
28	El Tor II	0											
29	Moucha	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
30	Maassen	+	0										

Tabelle VIIIb[28].

Cultur El Tor II wird agglutinirt von:

Lfd. Nr.	Serum	bis zur Verdünnung von											Bemerkungen
		1 : 10	1 : 20	1 : 50	1 : 100	1 : 200	1 : 500	1 : 1000	1 : 2000	1 : 5000	1 : 10000	1 : 20000	
1	Pfeiffer	+	+	0									
2	Hankin	+	0										
3	Metschnikoff	0											
4	Nordhafen	0											
5	Aegypten I	+	0										
6	„ II	+	0										
7	„ III	0											
8	„ IV	0											
9	„ V	0											
10	„ VI	0											
11	„ VII	+	0										
12	„ VIII	+	+	0									
13	„ IX	+	0										
14	„ Xa	+	+	+	+	+	+	+	0				
15	„ XI	+	+	0									
16	„ XII	0											
17	„ XIII	+	0										
18	„ XIV	todt											
19	„ XV	0											
20	„ XVI	todt											
21	„ XVII	+	0										
22	„ XVIII	0											
23	„ XIX	+	0										
24	„ XX	+	0										
25	„ XXI	+	0										
26	Messina	0											
27	El Tor I	+	+	0									
28	El Tor II	+	+	+	+	+	+	+	0				
29	Moucha	+	0										
30	Maassen	+	0										

Tabelle VIIIb[29].

Cultur Moucha wird agglutinirt von:

Lfd. Nr.	Serum	bis zur Verdünnung von											Bemerkungen
		1 : 10	1 : 20	1 : 50	1 : 100	1 : 200	1 : 500	1 : 1000	1 : 2000	1 : 5000	1 : 10000	1 : 20000	
1	Pfeiffer	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
2	Hankin	+	+	+	+	+	+	+	0				
3	Metschnikoff	+	0										
4	Nordhafen	+	0										
5	Aegypten I	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
6	„ II	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
7	„ III	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
8	„ IV	0											
9	„ V	+	0										
10	„ VI	+	+	+	+	+	+	+	0				
11	„ VII	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
12	„ VIII	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	
13	„ IX	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
14	„ Xa	0											
15	„ XI	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
16	„ XII	0											
17	„ XIII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
18	„ XIV	todt											
19	„ XV	+	+	+	+	+	+	+	0				
20	„ XVI	todt											
21	„ XVII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
22	„ XVIII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
23	„ XIX	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
24	„ XX	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
25	„ XXI	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
26	Messina	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
27	El Tor I	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
28	El Tor II	0											
29	Moucha	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
30	Maassen	0											

Tabelle VIIIb 30.

Cultur Maassen wird agglutinirt von:

Lfd. Nr.	Serum	bis zur Verdünnung von											Bemerkungen
		1 : 10	1 : 20	1 : 50	1 : 100	1 : 200	1 : 500	1 : 1000	1 : 2000	1 : 5000	1 : 10000	1 : 20000	
1	Pfeiffer	0											
2	Hankin	0											
3	Metschnikoff	+	+	+	+	+	+	+	0				
4	Nordhafen	0											
5	Aegypten I	0											
6	„ II	+	+	0									
7	„ III	+	0										
8	„ IV	+	0										
9	„ V	+	0										
10	„ VI	0	0										
11	„ VII	+	0										
12	„ VIII	+	+	0									
13	„ IX	0											
14	„ Xa	0											
15	„ XI	+	0										
16	„ XII	0											
17	„ XIII	0											
18	„ XIV	t o d t											
19	„ XV	+	0										
20	„ XVI	t o d t											
21	„ XVII	0											
22	„ XVIII	0											
23	„ XIX	0											
24	„ XX	+	0										
25	„ XXI	0											
26	Messina	0											
27	El Tor I	0											
28	El Tor II	0											
29	Moucha	0											
30	Maassen	+	+	+	+	+	+	+	0				

Tabelle VIIIc 1.

Serum Pfeiffer agglutinirt:

Lfd. Nr.	Cultur (Stamm)	bis zur Verdünnung von											Bemerkungen
		1 : 10	1 : 20	1 : 50	1 : 100	1 : 200	1 : 500	1 : 1000	1 : 2000	1 : 5000	1 : 10000	1 : 20000	
1	Pfeiffer	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
2	Hankin	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	
3	Metschnikoff	0											
4	Nordhafen	0											
5	Aegypten I	+	+	+	+	+	+	+	0				
6	„ II	+	+	+	+	+	+	+	0				
7	„ III	+	+	+	+	+	+	+	0				
8	„ IV	0											
9	„ V	0											
10	„ VI	+	+	+	+	+	+	+	0				
11	„ VII	+	+	+	+	+	+	+	0				
12	„ VIII	+	+	+	+	+	+	+	0				
13	„ IX	+	+	+	+	+	+	+	0				
14	„ Xa	+	+	+	0								
15	„ XI	+	+	+	+	+	+	+	0				
16	„ XII	+	+	0									
17	„ XIII	+	+	+	+	+	+	+	0				
18	„ XIV	todt											
19	„ XV	+	+	+	+	+	+	+	0				
20	„ XVI	todt											
21	„ XVII	+	+	+	+	+	+	+	0				
22	„ XVIII	+	+	+	+	+	+	+	0				
23	„ XIX	+	+	+	+	+	+	+	0				
24	„ XX	+	+	+	+	+	+	+	0				
25	„ XXI	+	+	+	+	+	+	+	0				
26	Messina	+	+	+	+	+	+	+	0				
27	El Tor I	+	+	+	+	+	+	+	0				
28	El Tor II	+	+	0									
29	Moucha	+	+	+	+	+	+	+	+				
30	Maassen	0											

Tabelle VIIIc 2.

Serum Hankin agglutinirt:

Lfd. Nr.	Cultur (Stamm)	bis zur Verdünnung von											Bemerkungen
		1 : 10	1 : 20	1 : 50	1 : 100	1 : 200	1 : 500	1 : 1000	1 : 2000	1 : 5000	1 : 10000	1 : 20000	
1	Pfeiffer	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
2	Hankin .	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	
3	Metschnikoff	+	+	0									
4	Nordhafen	0											
5	Aegypten I	+	+	+	+	+	+	+	0				
6	„ II	+	+	+	+	+	+	+	0				
7	„ III	+	+	+	+	+	+	+	0				
8	„ IV	0											
9	„ V	0											
10	„ VI	+	+	+	+	+	+	+	0				
11	„ VII	+	+	+	+	+	+	+	0				
12	„ VIII	+	+	+	+	+	+	+	0				
13	„ IX	+	+	+	+	+	+	+	0				
14	„ Xa	0											
15	„ XI	+	+	+	+	+	+	+	0				
16	„ XII	+	+	0									
17	„ XIII	+	+	+	+	+	+	0					
18	„ XIV	t o d t											
19	„ XV	+	+	+	+	+	+	+	0				
20	„ XVI	t o d t											
21	„ XVII	+	+	+	+	+	+	+	0				
22	„ XVIII	+	+	+	+	+	+	+	0				
23	„ XIX	+	+	+	+	+	+	+	0				
24	„ XX	+	+	+	+	+	+	+	0				
25	„ XXI	+	+	+	+	+	+	+	0				
26	Messina	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
27	El Tor I	+	+	+	+	+	+	+	0				
28	El Tor II	+	0										
29	Moucha	+	+	+	+	+	+	+	0				
30	Maassen	0											

Tabelle VIIIc3.

Serum Metschnikoff agglutinirt:

Lfd. Nr.	Cultur (Stamm)	bis zur Verdünnung von											Bemerkungen
		1 : 10	1 : 20	1 : 50	1 : 100	1 : 200	1 : 500	1 : 1000	1 : 2000	1 : 5000	1 : 10000	1 : 20000	
1	Pfeiffer	+	0										
2	Hankin	+	+	0									
3	Metschnikoff	+	+	+	+	+	+	+	0				
4	Nordhafen	0	0										
5	Aegypten I	0	0										
6	„ II	0	0										
7	„ III	0	0										
8	„ IV	0	0										
9	„ V	0	0										
10	„ VI	0	0										
11	„ VII	+	0										
12	„ VIII	+	0										
13	„ IX	+	+										
14	„ Xa	+	0	0									
15	„ XI	+	0										
16	„ XII	+	+	0									
17	„ XIII	+	0										
18	„ XIV	todt											
19	„ XV	+	0										
20	„ XVI	todt											
21	„ XVII	+	0										
22	„ XVIII	+	+	0									
23	„ XIX	+	0										
24	„ XX	+	0										
25	„ XXI	+	0										
26	Messina	+	+	0									
27	El Tor I	+	0										
28	El Tor II	0	0										
29	Moucha	+	0										
30	Maassen	+	+	+	+	+	+	+	0				

Tabelle VIIIc4.

Serum Nordhafen agglutinirt:

Lfd. Nr.	Cultur (Stamm)	bis zur Verdünnung von											Bemerkungen
		1 : 10	1 : 20	1 : 50	1 : 100	1 : 200	1 : 500	1 : 1000	1 : 2000	1 : 5000	1 : 10000	1 : 20000	
1	Pfeiffer	+	0	0									
2	Hankin	+	+	0									
3	Metschnikoff	+	+	+	0								
4	Nordhafen	+	+	+	+	+	+	0					
5	Aegypten I	+	0	0									
6	„ II	+	0										
7	„ III	0											
8	„ IV	+	0										
9	„ V	+	0	0									
10	„ VI	+	0	0									
11	„ VII	+	0										
12	„ VIII	0											
13	„ IX	0											
14	„ Xa	+	+	0									
15	„ XI	0											
16	„ XII	+	0										
17	„ XIII	0											
18	„ XIV	todt											
19	„ XV	0											
20	„ XVI	todt											
21	„ XVII	+	0										
22	„ XVIII	0											
23	„ XIX	0											
24	„ XX	0											
25	„ XXI	0											
26	Messina	+	0										
27	El Tor I	0											
28	El Tor II	0											
29	Moucha	+	0										
30	Maassen	0											

Tabelle VIIIc 5.

Serum Aegypten I agglutinirt:

Lfd. Nr.	Cultur (Stamm)	bis zur Verdünnung von											Bemerkungen
		1 : 10	1 : 20	1 : 50	1 : 100	1 : 200	1 : 500	1 : 1000	1 : 2000	1 : 5000	1 : 10000	1 : 20000	
1	Pfeiffer	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	
2	Hankin	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	
3	Metschnikoff	+	0										
4	Nordhafen	0											
5	Aegypten I	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
6	„ II	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
7	„ III	+	+	+	+	+	+	+	0				
8	„ IV	0											
9	„ V	0											
10	„ VI	+	+	+	+	+	+	+	0				
11	„ VII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
12	„ VIII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
13	„ IX	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
14	„ Xa	+	+	0									
15	„ XI	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
16	„ XII	+	+	0									
17	„ XIII	+	+	+	+	+	+	+	0				
18	„ XIV	todt											
19	„ XV	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
20	„ XVI	todt											
21	„ XVII	+	+	+	+	+	+	+	0				
22	„ XVIII	+	+	+	+	+	+	+	0				
23	„ XIX	+	+	+	+	+	+	+	0				
24	„ XX	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
25	„ XXI	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
26	Messina	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
27	El Tor I	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
28	El Tor II	+	0										
29	Moucha	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
30	Maassen	0											

Tabelle VIIIc6.

Serum Aegypten II agglutinirt:

Lfd. Nr.	Cultur (Stamm)	bis zur Verdünnung von											Bemerkungen
		1 : 10	1 : 20	1 : 50	1 : 100	1 : 200	1 : 500	1 : 1000	1 : 2000	1 : 5000	1 : 10000	1 : 20000	
1	Pfeiffer	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	
2	Hankin	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	
3	Metschnikoff	+	0										
4	Nordhafen	0											
5	Aegypten I	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
6	„ II	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
7	„ III	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
8	„ IV	0											
9	„ V	0											
10	„ VI	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
11	„ VII	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
12	„ VIII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
13	„ IX	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
14	„ Xa	+	+	0									
15	„ XI	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
16	„ XII	+	+	0									
17	„ XIII	+	+	+	+	+	+	+	0				
18	„ XIV	todt											
19	„ XV	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
20	„ XVI	todt											
21	„ XVII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
22	„ XVIII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
23	„ XIX	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
24	„ XX	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
25	„ XXI	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
26	Messina	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
27	El Tor I	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
28	El Tor II	+	0										
29	Moucha	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
30	Maassen	+	+	0									

Tabelle VIIIc 7.

Serum Aegypten III agglutinirt:

Lfd. Nr.	Cultur (Stamm)	bis zur Verdünnung von											Bemerkungen
		1 : 10	1 : 20	1 : 50	1 : 100	1 : 200	1 : 500	1 : 1000	1 : 2000	1 : 5000	1 : 10000	1 : 20000	
1	Pfeiffer	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	
2	Hankin	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	
3	Metschnikoff	+	0										
4	Nordhafen	0											
5	Aegypten I	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
6	„ II	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
7	„ III	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
8	„ IV	0											
9	„ V	0											
10	„ VI	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
11	„ VII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
12	„ VIII	+	+	+	+	+	+	+	0				
13	„ IX	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
14	„ Xa	+	+	0									
15	„ XI	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
16	„ XII	+	0										
17	„ XIII	+	+	+	+	+	+	+	0				
18	„ XIV	todt											
19	„ XV	+	+	+	+	+	+	+	0				
20	„ XVI	todt											
21	„ XVII	+	+	+	+	+	+	+	0				
22	„ XVIII	+	+	+	+	+	+	+	0				
23	„ XIX	+	+	+	+	+	+	+	0				
24	„ XX	+	+	+	+	+	+	+	0				
25	„ XXI	+	+	+	+	+	+	+	0				
26	Messina	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
27	El Tor I	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
28	El Tor II	0											
29	Moucha	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
30	Maassen	+	0										

Tabelle VIIIc8.

Serum Aegypten IV agglutinirt:

Lfd. Nr.	Cultur (Stamm)	bis zur Verdünnung von											Bemerkungen
		1 : 10	1 : 20	1 : 50	1 : 100	1 : 200	1 : 500	1 : 1000	1 : 2000	1 : 5000	1 : 10000	1 : 20000	
1	Pfeiffer	0											
2	Hankin	+	+	0									
3	Metschnikoff	+	0										
4	Nordhafen	0											
5	Aegypten I	+	0										
6	" II	+	0										
7	" III	0	0										
8	" IV	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
9	" V	+	+	0									
10	" VI	0	0										
11	" VII	+	0										
12	" VIII	0											
13	" IX	+	0										
14	" Xa	+	+	0									
15	" XI	+	0										
16	" XII	+	+	0									
17	" XIII	+	0										
18	" XIV	todt											
19	" XV	0	0										
20	" XVI	todt											
21	" XVII	0	0										
22	" XVIII	0	0										
23	" XIX	0	0										
24	" XX	+	0										
25	" XXI	+	0										
26	Messina	+	0										
27	El Tor I	0											
28	El Tor II	0											
29	Moucha	0											
30	Maassen	+	0										

Tabelle VIIIc 9.

Serum Aegypten V agglutinirt:

Lfd. Nr.	Cultur (Stamm)	bis zur Verdünnung von											Bemerkungen
		1 : 10	1 : 20	1 : 50	1 : 100	1 : 200	1 : 500	1 : 1000	1 : 2000	1 : 5000	1 : 10000	1 : 20000	
1	Pfeiffer	+	+	0									
2	Hankin	+	+	0									
3	Metschnikoff	+	+	+	0								
4	Nordhafen	0	0										
5	Aegypten I	0											
6	„ II	0											
7	„ III	0											
8	„ IV	+	+	+	0								
9	„ V	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
10	„ VI	0											
11	„ VII	+	0										
12	„ VIII	+	0										
13	„ IX	+	0										
14	„ Xa	+	+	0									
15	„ XI	+	0										
16	„ XII	+	0										
17	„ XIII	+	0										
18	„ XIV	todt											
19	„ XV	+	0										
20	„ XVI	todt											
21	„ XVII	+	0										
22	„ XVIII	+	0										
23	„ XIX	+	0										
24	„ XX	0											
25	„ XXI	+	0										
26	Messina	0											
27	El Tor I	+	0										
28	El Tor II	0	0										
29	Moucha	+	0										
30	Maassen	+	0										

Tabelle VIIIc 10.

Serum Aegypten VI agglutinirt:

Lfd. Nr.	Cultur (Stamm)	bis zur Verdünnung von											Bemerkungen
		1 : 10	1 : 20	1 : 50	1 : 100	1 : 200	1 : 500	1 : 1000	1 : 2000	1 : 5000	1 : 10000	1 : 20000	
1	Pfeiffer	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	
2	Hankin	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	
3	Metschnikoff	0											
4	Nordhafen	0											
5	Aegypten I	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
6	„ II	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
7	„ III	+	+	+	+	+	+	+	0				
8	„ IV	0											
9	„ V	0											
10	„ VI	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
11	„ VII	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
12	„ VIII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
13	„ IX	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
14	„ Xa	0											
15	„ XI	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
16	„ XII	+	0										
17	„ XIII	+	+	+	+	+	+	+	0				
18	„ XIV	todt											
19	„ XV	+	+	+	+	+	+	+	0				
20	„ XVI	todt											
21	„ XVII	+	+	+	+	+	+	+	0				
22	„ XVIII	+	+	+	+	+	+	+	0				
23	„ XIX	+	+	+	+	+	+	+	0				
24	„ XX	+	+	+	+	+	+	+	0				
25	„ XXI	+	+	+	+	+	+	+	0				
26	Messina	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
27	El Tor I	+	+	+	+	+	+	+					
28	El Tor II	0											
29	Moucha	+	+	+	+	+	+	+	0				
30	Maassen	0											

Tabelle VIIIc 11.

Serum Aegypten VII agglutinirt:

Lfd. Nr.	Cultur (Stamm)	bis zur Verdünnung von											Bemerkungen
		1:10	1:20	1:50	1:100	1:200	1:500	1:1000	1:2000	1:5000	1:10000	1:20000	
1	Pfeiffer	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
2	Hankin	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	
3	Metschnikoff	+	0										
4	Nordhafen	0											
5	Aegypten I	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
6	„ II	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
7	„ III	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
8	„ IV	0											
9	„ V	0											
10	„ VI	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
11	„ VII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
12	„ VIII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
13	„ IX	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
14	„ Xa	+	+	+	0								
15	„ XI	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
16	„ XII	+	+	0									
17	„ XIII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
18	„ XIV	t o d t											
19	„ XV	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
20	„ XVI	t o d t											
21	„ XVII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
22	„ XVIII	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	
23	„ XIX	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
24	„ XX	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
25	„ XXI	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
26	Messina	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
27	El Tor I	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
28	El Tor II	+	0										
29	Moucha	+	+	+	+	+	+	+	+	+			
30	Maassen	+	0										

Tabelle VIIIc12.

Serum Aegypten VIII agglutinirt:

Lfd. Nr.	Cultur (Stamm)	bis zur Verdünnung von											Bemerkungen
		1 : 10	1 : 20	1 : 50	1 : 100	1 : 200	1 : 500	1 : 1000	1 : 2000	1 : 5000	1 : 10000	1 : 20000	
1	Pfeiffer	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	
2	Hankin	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	
3	Metschnikoff	+	+	0									
4	Nordhafen	0											
5	Aegypten I	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	0	
6	„ II	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	
7	„ III	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
8	„ IV	+	0										
9	„ V	0											
10	„ VI	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
11	„ VII	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
12	„ VIII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
13	„ IX	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
14	„ Xa	+	+	0									
15	„ XI	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
16	„ XII	+	0										
17	„ XIII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
18	„ XIV	t o d t											
19	„ XV	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
20	„ XVI	t o d t											
21	„ XVII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
22	„ XVIII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
23	„ XIX	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
24	„ XX	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
25	„ XXI	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
26	Messina	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	
27	El Tor I	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	
28	El Tor II	+	+	0									
29	Moucha	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	
30	Maassen	+	+	0									

Tabelle VIIIc13.

Serum Aegypten IX agglutinirt:

Lfd. Nr.	Cultur (Stamm)	bis zur Verdünnung von											Bemerkungen
		1 : 10	1 : 20	1 : 50	1 : 100	1 : 200	1 : 500	1 : 1000	1 : 2000	1 : 5000	1 : 10000	1 : 20000	
1	Pfeiffer	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
2	Hankin	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	
3	Metschnikoff	+	0										
4	Nordhafen	0											
5	Aegypten I	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
6	„ II	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	
7	„ III	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
8	„ IV	0											
9	„ V	0											
10	„ VI	+	+	+	+	+	+	+	0				
11	„ VII	+	+	+	+	+	+	+	0				
12	„ VIII	+	+	+	+	+	+	+	0				
13	„ IX	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
14	„ Xa	+	+	0									
15	„ XI	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
16	„ XII	+	0										
17	„ XIII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
18	„ XIV	t o d t											
19	„ XV	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
20	„ XVI	t o d t											
21	„ XVII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
22	„ XVIII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
23	„ XIX	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
24	„ XX	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
25	„ XXI	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
26	Messina	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
27	El Tor I	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
28	El Tor II	+	0										
29	Moucha	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
30	Maassen	0											

Tabelle VIIIc 14.

Serum Aegypten Xa agglutinirt:

Lfd. Nr.	Cultur (Stamm)	bis zur Verdünnung von											Bemerkungen
		1 : 10	1 : 20	1 : 50	1 : 100	1 : 200	1 : 500	1 : 1000	1 : 2000	1 : 5000	1 : 10000	1 : 20000	
1	Pfeiffer	0											
2	Hankin	+	0										
3	Metschnikoff	+	0										
4	Nordhafen	0											
5	Aegypten I	0											
6	„ II	0											
7	„ III	0											
8	„ IV	0											
9	„ V	0											
10	„ VI	0											
11	„ VII	0											
12	„ VIII	0											
13	„ IX	+	0										
14	„ Xa	+	+	+	+	+	+	+	0				
15	„ XI	+	0										
16	„ XII	+	0										
17	„ XIII	0											
18	„ XIV	todt											
19	„ XV	0											
20	„ XVI	todt											
21	„ XVII	0											
22	„ XVIII	0											
23	„ XIX	0											
24	„ XX	+	0										
25	„ XXI	+	0										
26	Messina	0											
27	El Tor I	0											
28	El Tor II	+	+	+	+	+	+	+	0				
29	Moucha	0											
30	Maassen	0											

Tabelle VIIIc 15.

Serum Aegypten XI agglutinirt:

Lfd. Nr.	Cultur (Stamm)	bis zur Verdünnung von											Bemerkungen
		1:10	1:20	1:50	1:100	1:200	1:500	1:1000	1:2000	1:5000	1:10000	1:20000	
1	Pfeiffer	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
2	Hankin	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	
3	Metschnikoff	+	0										
4	Nordhafen	0	0										
5	Aegypten I	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
6	„ II	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
7	„ III	+	+	+	+	+	+	+	0				
8	„ IV	+	0										
9	„ V	0	0										
10	„ VI	+	+	+	+	+	+	+	0				
11	„ VII	+	+	+	+	+	+	+	0				
12	„ VIII	+	+	+	+	+	+	+	0				
13	„ IX	+	+	+	+	+	+	+	0				
14	„ Xa	+	0										
15	„ XI	+	+	+	+	+	+	+	0				
16	„ XII	+	0										
17	„ XIII	+	+	+	+	+	+	+	0				
18	„ XIV	todt											
19	„ XV	+	+	+	+	+	+	+	0				
20	„ XVI	todt											
21	„ XVII	+	+	+	+	+	+	+	0				
22	„ XVIII	+	+	+	+	+	+	+	0				
23	„ XIX	+	+	+	+	+	+	+	0				
24	„ XX	+	+	+	+	+	+	+	0				
25	„ XXI	+	+	+	+	+	+	+	0				
26	Messina	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
27	El Tor I	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
28	El Tor II	+	+	0									
29	Moucha	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
30	Maassen	+	0										

Tabelle VIIIc[16].

Serum Aegypten XII agglutinirt:

Lfd. Nr.	Cultur (Stamm)	bis zur Verdünnung von											Bemerkungen
		1 : 10	1 : 20	1 : 50	1 : 100	1 : 200	1 : 500	1 : 1000	1 : 2000	1 : 5000	1 : 10000	1 : 20000	
1	Pfeiffer	0											
2	Hankin	+	+	0									
3	Metschnikoff	0											
4	Nordhafen	0											
5	Aegypten I	+	0										
6	„ II	0											
7	„ III	0											
8	„ IV	0											
9	„ V	0											
10	„ VI	0											
11	„ VII	0											
12	„ VIII	0											
13	„ IX	0											
14	„ Xa	+	+	0									
15	„ XI	+	0										
16	„ XII	+	+	+	+	+	+	0					
17	„ XIII	0	0										
18	„ XIV	todt											
19	„ XV	0											
20	„ XVI	todt											
21	„ XVII	0											
22	„ XVIII	0											
23	„ XIX	0											
24	„ XX	0	0										
25	„ XXI	+	0										
26	Messina	0											
27	El Tor I	0											
28	El Tor II	0											
29	Moucha	0											
30	Maassen	0											

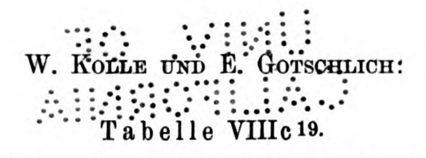


Tabelle VIIIc 19.

Serum Aegypten XIII agglutinirt:

Lfd. Nr.	Cultur (Stamm)	bis zur Verdünnung von											Bemerkungen
		1:10	1:20	1:50	1:100	1:200	1:500	1:1000	1:2000	1:5000	1:10000	1:20000	
1	Pfeiffer	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
2	Hankin	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	
3	Metschnikoff	0											
4	Nordhafen	0											
5	Aegypten I	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
6	„ II	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
7	„ III	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
8	„ IV	+	0										
9	„ V	0											
10	„ VI	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
11	„ VII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
12	„ VIII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
13	„ IX	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
14	„ Xa	+	+	+	0								
15	„ XI	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
16	„ XII	+	0										
17	„ XIII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
18	„ XIV	todt											
19	„ XV	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
20	„ XVI	todt											
21	„ XVII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
22	„ XVIII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
23	„ XIX	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
24	„ XX	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
25	„ XXI	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
26	Messina	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
27	El Tor I	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
28	El Tor II	+	0										
29	Moucha	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
30	Maassen	0											

Tabelle VIIIc 17.

Serum Aegypten XV agglutinirt:

Lfd. Nr.	Cultur (Stamm)	bis zur Verdünnung von											Bemerkungen
		1 : 10	1 : 20	1 : 50	1 : 100	1 : 200	1 : 500	1 : 1000	1 : 2000	1 : 5000	1 : 10000	1 : 20000	
1	Pfeiffer	+	+	+	+	+	+	+	+	0		0	
2	Hankin	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
3	Metschnikoff	0											
4	Nordhafen	0											
5	Aegypten I	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
6	„ II	+	+	+	+	+	+	+	0				
7	„ III	+	+	+	+	+	+	+	0				
8	„ IV	0											
9	„ V	0											
10	„ VI	+	+	+	+	+	+	+	0				
11	„ VII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
12	„ VIII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
13	„ IX	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
14	„ Xa	+	0										
15	„ XI	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
16	„ XII	+	0										
17	„ XIII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
18	„ XIV	todt											
19	„ XV	+	+	+	+	+	+	+	0	0			
20	„ XVI	todt											
21	„ XVII	+	+	+	+	+	+	+	0				
22	„ XVIII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
23	„ XIX	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
24	„ XX	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
25	„ XXI	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
26	Messina	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
27	El Tor I	+	+	+	+	+	+	+	0				
28	El Tor II	0											
29	Moucha	+	+	+	+	+	+	+	0				
30	Maassen	+	0										

Tabelle VIIIc[21].

Serum Aegypten XVII agglutinirt:

Lfd. Nr.	Cultur (Stamm)	bis zur Verdünnung von											Bemerkungen
		1:10	1:20	1:50	1:100	1:200	1:500	1:1000	1:2000	1:5000	1:10000	1:20000	
1	Pfeiffer	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	
2	Hankin	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	
3	Metschnikoff	0											
4	Nordhafen	0											
5	Aegypten I	+	+	+	+	+	+	+	0				
6	„ II	+	+	+	+	+	+	+	0				
7	„ III	+	+	+	+	+	+	+	0				
8	„ IV	0											
9	„ V	0											
10	„ VI	+	+	+	+	+	+	+	0				
11	„ VII	+	+	+	+	+	+	+	0				
12	„ VIII	+	+	+	+	+	+	+	0				
13	„ IX	+	+	+	+	+	+	+	0				
14	„ Xa	+	0										
15	„ XI	+	+	+	+	+	+	+	0				
16	„ XII	+	0										
17	„ XIII	+	+	+	+	+	+	+	0				
18	„ XIV	todt											
19	„ XV	+	+	+	+	+	+	+	0				
20	„ XVI	todt											
21	„ XVII	+	+	+	+	+	+	+	0				
22	„ XVIII	+	+	+	+	+	+	+	0				
23	„ XIX	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
24	„ XX	+	+	+	+	+	+	+	0				
25	„ XXI	+	+	+	+	+	+	+	0				
26	Messina	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
27	El Tor I	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
28	El Tor II	+	0										
29	Moucha	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
30	Maassen	0											

Tabelle VIIIc 22.

Serum Aegypten XVIII agglutinirt:

Lfd. Nr.	Cultur (Stamm)	bis zur Verdünnung von											Bemerkungen
		1 : 10	1 : 20	1 : 50	1 : 100	1 : 200	1 : 500	1 : 1000	1 : 2000	1 : 5000	1 : 10000	1 : 20000	
1	Pfeiffer	+	+	+	+	+	+	+	+	+			
2	Hankin	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	
3	Metschnikoff	+	0										
4	Nordhafen	0											
5	Aegypten I	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
6	„ II	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
7	„ III	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
8	„ IV	0											
9	„ V	0											
10	„ VI	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
11	„ VII	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
12	„ VIII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
13	„ IX	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
14	„ Xa	+	+	0									
15	„ XI	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
16	„ XII	+	+	0									
17	„ XIII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
18	„ XIV	todt											
19	„ XV	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
20	„ XVI	todt											
21	„ XVII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
22	„ XVIII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
23	„ XIX	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
24	„ XX	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
25	„ XXI	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
26	Messina	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
27	El Tor I	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
28	El Tor II	0											
29	Moucha	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
30	Maassen	0											

Tabelle VIIIc[23].

Serum Aegypten XIX agglutinirt:

Lfd. Nr.	Cultur (Stamm)	bis zur Verdünnung von											Bemerkungen
		1 : 10	1 : 20	1 : 50	1 : 100	1 : 200	1 : 500	1 : 1000	1 : 2000	1 : 5000	1 : 10000	1 : 20000	
1	*Pfeiffer	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
2	Hankin	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	
3	Metschnikoff	+	0										
4	Nordhafen	0											
5	Aegypten I	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
6	„ II	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
7	„ III	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
8	„ IV	0											
9	„ V	0											
10	„ VI	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
11	„ VII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
12	„ VIII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
13	„ IX	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
14	„ Xa	+	+	0									
15	„ XI	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
16	„ XII	+	0										
17	„ XIII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
18	„ XIV	todt											
19	„ XV	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
20	„ XVI	todt											
21	„ XVII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
22	„ XVIII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
23	„ XIX	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
24	„ XX	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
25	„ XXI	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
26	Messina	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
27	El Tor I	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
28	El Tor II	+	0										
29	Moucha	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
30	Maassen	0											

Tabelle VIIIc 24.

Serum Aegypten XX agglutinirt:

Lfd. Nr.	Cultur (Stamm)	bis zur Verdünnung von											Bemerkungen
		1 : 10	1 : 20	1 : 50	1 : 100	1 : 200	1 : 500	1 : 1000	1 : 2000	1 : 5000	1 : 10000	1 : 20000	
1	Pfeiffer	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
2	Hankin	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	
3	Metschnikoff	+	0										
4	Nordhafen	0	0										
5	Aegypten I	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
6	„ II	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
7	„ III	+	+	+	+	+	+	+	0				
8	„ IV	0	0										
9	„ V	0	0										
10	„ VI	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
11	„ VII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
12	„ VIII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
13	„ IX	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
14	„ Xa	+	+	0									
15	„ XI	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
16	„ XII	+	+	0									
17	„ XIII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
18	„ XIV	todt											
19	„ XV	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
20	„ XVI	todt											
21	„ XVII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
22	„ XVIII	+	+	+	+	+	+	+	+				
23	„ XIX	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
24	„ XX	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
25	„ XXI	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
26	Messina	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
27	El Tor I	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
28	El Tor II	+	0										
29	Moucha	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
30	Maassen	+	0										

Tabelle VIIIc25.

Serum Aegypten XXI agglutinirt:

Lfd. Nr.	Cultur (Stamm)	bis zur Verdünnung von											Bemerkungen
		1 : 10	1 : 20	1 : 50	1 : 100	1 : 200	1 : 500	1 : 1000	1 : 2000	1 : 5000	1 : 10000	1 : 20000	
1	Pfeiffer	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
2	Hankin	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	
3	Metschnikoff	+	0										
4	Nordhafen	0	0										
5	Aegypten I	+	+	+	+	+	+	+	0				
6	„ II	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
7	„ III	+	+	+	+	+	+	+	0				
8	„ IV	0	0										
9	„ V	0	0										
10	„ VI	+	+	+	+	+	+	+	0				
11	„ VII	+	+	+	+	+	+	+	0				
12	„ VIII	+	+	+	+	+	+	+	0				
13	„ IX	+	+	+	+	+	+	+	0				
14	„ Xa	+	0										
15	„ XI	+	+	+	+	+	+	+	0				
16	„ XII	+	+	0									
17	„ XIII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
18	„ XIV	todt											
19	„ XV	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
20	„ XVI	todt											
21	„ XVII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
22	„ XVIII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
23	„ XIX	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
24	„ XX	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
25	„ XXI	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
26	Messina	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
27	El Tor I	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
28	El Tor II	+	0										
29	Moucha	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
30	Maassen	0											

Tabelle VIIIc 26.

Serum Messina agglutinirt:

Lfd. Nr.	Cultur (Stamm)	bis zur Verdünnung von											Bemerkungen
		1:10	1:20	1:50	1:100	1:200	1:500	1:1000	1:2000	1:5000	1:10000	1:20000	
1	Pfeiffer	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
2	Hankin	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	
3	Metschnikoff	0											
4	Nordhafen	0											
5	Aegypten I	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
6	„ II	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0		
7	„ III	+	+	+	+	+	+	0					
8	„ IV	0											
9	„ V	0											
10	„ VI	+	+	+	+	+	+	0					
11	„ VII	+	+	+	+	+	+	+	0				
12	„ VIII	+	+	+	+	+	+	0					
13	„ IX	+	+	+	+	+	+	+	0				
14	„ Xa	0											
15	„ XI	+	+	+	+	+	+	+	0				
16	„ XII	+	0										
17	„ XIII	+	+	+	+	+	+	0					
18	„ XIV	todt											
19	„ XV	+	+	+	+	+	+	+	0				
20	„ XVI	todt											
21	„ XVII	+	+	+	+	+	+	0					
22	„ XVIII	+	+	+	+	+	+	0					
23	„ XIX	+	+	+	+	+	+	0					
24	„ XX	+	+	+	+	+	+	0					
25	„ XXI	+	+	+	+	+	+	0					
26	Messina	+	+	+	+	+	+	+	0				
27	El Tor I	+	+	+	+	+	+	+	0				
28	El Tor II	0											
29	Moucha	+	+	+	+	+	+	+	0				
30	Maassen	0											

Tabelle VIIIc 27.

Serum El Tor I agglutinirt:

Lfd. Nr.	Cultur (Stamm)	bis zur Verdünnung von											Bemerkungen
		1 : 10	1 : 20	1 : 50	1 : 100	1 : 200	1 : 500	1 : 1000	1 : 2000	1 : 5000	1 : 10000	1 : 20000	
1	Pfeiffer	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	
2	Hankin	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	
3	Metschnikoff	0											
4	Nordhafen	0											
5	Aegypten I	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
6	„ II	+	+	+	+	+	+	+	0				
7	„ III	+	+	+	+	+	+	+	0				
8	„ IV	0											
9	„ V	0											
10	„ VI	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
11	„ VII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
12	„ VIII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
13	„ IX	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
14	„ Xa	+	+	0									
15	„ XI	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
16	„ XII	+	+	0									
17	„ XIII	+	+	+	+	+	+	+	0				
18	„ XIV	todt											
19	„ XV	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
20	„ XVI	todt											
21	„ XVII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
22	„ XVIII	+	+	+	+	+	+	+	0				
23	„ XIX	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
24	„ XX	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
25	„ XXI	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
26	Messina	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
27	El Tor I	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
28	El Tor II	+	+	0									
29	Moucha	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
30	Maassen	0											

Tabelle VIIIc 28.

Serum El Tor II agglutinirt:

Lfd. Nr.	Cultur (Stamm)	bis zur Verdünnung von											Bemerkungen
		1 : 10	1 : 20	1 : 50	1 : 100	1 : 200	1 : 500	1 : 1000	1 : 2000	1 : 5000	1 : 10000	1 : 20000	
1	Pfeiffer	0											
2	Hankin	+	+	0									
3	Metschnikoff	0											
4	Nordhafen	0											
5	Aegypten I	0											
6	„ II	0											
7	„ III	0											
8	„ IV	0											
9	„ V	0											
10	„ VI	0											
11	„ VII	+	0										
12	„ VIII	0											
13	„ IX	+	0										
14	„ Xa	+	+	+	+	+	+	0					
15	„ XI	0											
16	„ XII	+	+	0									
17	„ XIII	+	0										
18	„ XIV	todt											
19	„ XV	0											
20	„ XVI	todt											
21	„ XVII	0											
22	„ XVIII	+	0										
23	„ XIX	0											
24	„ XX	+	0										
25	„ XXI	0											
26	Messina	0											
27	El Tor I	0											
28	El Tor II	+	+	+	+	+	+	+	0				
29	Moucha	0											
30	Maassen	0											

Tabelle VIIIc 29.

Serum Moucha agglutinirt:

Lfd. Nr.	Cultur (Stamm)	bis zur Verdünnung von											Bemerkungen
		1 : 10	1 : 20	1 : 50	1 : 100	1 : 200	1 : 500	1 : 1000	1 : 2000	1 : 5000	1 : 10000	1 : 20000	
1	Pfeiffer	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	0	
2	Hankin	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	
3	Metschnikoff	0											
4	Nordhafen	0											
5	Aegypten I	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
6	„ II	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
7	„ III	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
8	„ IV	0											
9	„ V	0											
10	„ VI	+	+	+	+	+	+	+	0				
11	„ VII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
12	„ VIII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
13	„ IX	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
14	„ Xa	+	+	0									
15	„ XI	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
16	„ XII	+	+	0									
17	„ XIII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
18	„ XIV	todt											
19	„ XV	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
20	„ XVI	todt											
21	„ XVII	+	+	+	+	+	+	+	0				
22	„ XVIII	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
23	„ XIX	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
24	„ XX	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
25	„ XXI	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
26	Messina	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
27	El Tor I	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
28	El Tor II	+	0										
29	Moucha	+	+	+	+	+	+	+	+	0			
30	Maassen	0											

Tabelle VIIIc 30.

Serum Maassen agglutinirt:

Lfd. Nr.	Cultur (Stamm)	bis zur Verdünnung von											Bemerkungen
		1 : 10	1 : 20	1 : 50	1 : 100	1 : 200	1 : 500	1 : 1000	1 : 2000	1 : 5000	1 : 10000	1 : 20000	
1	Pfeiffer	+	0										
2	Hankin	+	+	0									
3	Metschnikoff	+	+	+	+	+	+	+	0				
4	Nordhafen	0	0										
5	Aegypten I	0											
6	„ II	0											
7	„ III	0											
8	„ IV	0	0										
9	„ V	0	0										
10	„ VI	0											
11	„ VII	0											
12	„ VIII	0											
13	„ IX	+	0										
14	„ Xa	+	0										
15	„ XI	0											
16	„ XII	+	+	0									
17	„ XIII	0	0										
18	„ XIV	todt											
19	„ XV	0											
20	„ XVI	todt											
21	„ XVII	0											
22	„ XVIII	0											
23	„ XIX	+	0										
24	„ XX	+	0										
25	„ XXI	0											
26	Messina	+	+	0									
27	El Tor I	+	0										
28	El Tor II	+	0										
29	Moucha	0											
30	Maassen	+	+	+	+	+	+	+	0				

Tabelle VIIId.

Serum XXXI agglutinirt:

Cultur		1/20	1/50	1/100	1/200	1/500	1/1000	1/2000
Aegypt.		0						
„	XXXI	+	+	+	+	+	+	±
„	LVI	+	+	±	0			
„	LXII	0						
„	LXXIII	0						
„	LXXIV	0						
„	LXXVII	0						
„	LXXVIII	0						
Jaffa		0						

Serum L agglutinirt:

Cultur		1/20	1/50	1/100	1/200	1/500	1/1000	1/2000
Aegygt.	XXXI	0						
„	L	+	+	+	+	+	+	0
„	LVI	0						
„	LXIV	+	+	+	+	+	+	0
„	LXV	+	+	+	+	+	+	0
„	LXXIII	0						
„	LXXIV	0						
Jaffa		0						

Serum LII agglutinirt:

Cultur		1/20	1/50	1/100	1/200	1/500	1/1000	1/2000
Aegypt.	LII	+	+	+	+	+	+	0
„	XL		0					
„	LXVII		0					
„	XXIX		0					
„	XXII		0					
„	XLI		0					
„	LXIX		0					
„	XLII		0					
„	XXXV		0					
„	LXXVIII		0					

Serum LVI agglutinirt:

Cultur		1/20	1/50	1/100	1/200	1/500	1/1000	1/2000
Aegypt.	V	0						
„	XXXI	+	0					
„	L	0						
„	LVI	+	+	+	+	+	+	±
„	LXII	0						
„	LXIV	0						
„	LXV	0						
„	LXXIII	0						
„	LXXIV	0						
„	LXXVII	0						
„	LXXVIII	0						
Jaffa		0						

Serum LXII agglutinirt:

Cultur		1/20	1/50	1/100	1/200	1/500	1/1000	1/2000
Aegypt.	V	0						
„	XXXI	0						
„	LXII	+	+	+	+	+	+	0
„	LXXIII	0						
„	LXXIV	0						
„	LXXVII	0						
„	LXXVIII	0						
Jaffa		0						

Serum LXIV agglutinirt:

Cultur		1/20	1/50	1/100	1/200	1/500	1/1000	1/2000
Aegypt.	XXVIII	0						
„	XXIX	0						
„	XXXI	0						
„	LV	0						
„	LXII	0						
„	LXIV	+	+	+	+	+	+	0
„	LXV	+	+	+	+	+	+	0
„	LXXIV	0						
„	LXXIII	0						
„	LVI	+	+	0				
„	III	0						
„	LXXXV	0						
„	L	+	+	+	+	+	+	0

Tabelle VIII d.

Serum LXV agglutinirt:

Cultur		1/20	1/50	1/100	1/200	1/500	1/1000	1/2000
Aegypt.	XXXIV	+	0					
„	XXXV	0						
„	XL	0						
„	XLI	0						
„	XLII	0						
„	L	+	+	+	+	+	+	0
„	LII	0						
„	LXV	+	+	+	+	+	+	0
„	LXVII	0						
„	LXIX	0						
„	LXXIX	+	0					
„	XXXI	0						
„	LXIV	+	+	+	+	+	+	0

Serum LXXVI agglutinirt:

Cultur		1/20	1/50	1/100	1/200	1/500	1/1000	1/2000
Aegypt.	XIII	0						
„	XXXI	0						
„	XXXIV	0						
„	XXXV	0						
„	L	0						
„	LII	0						
„	LIII	+	0					
„	LXV	0						
„	LXXIV	+	+	+	+	+	+	±
„	LXXVIII	0						
„	LXXIX	0						
„	LXXX	0						
„	LXXXI	0						
„	LXXXII	0						
„	LXXXIII	0						
„	LXXXV	0						

Serum LXXVII agglutinirt:

Cultur		1/20	1/50	1/100	1/200	1/500	1/1000	1/2000
Aegypt.	XIII	0						
„	XXII	0						
„	XXXVII	0						
„	L	0						
„	LI	0						
„	LXXVII	+	+	+	+	+	+	0
„	LXXVIII	0						
„	LXXIX	0						

Serum LXXIII agglutinirt:

Cultur		1/20	1/50	1/100	1/200	1/500	1/1000	1/2000
Aegypt.	XXXI	0						
„	XXXIV	+	+	0				
„	XXXV	0						
„	L	0						
„	LII	0						
„	LVI	+	0					
„	LXII	0						
„	LXIV	0						
„	LXV	0						
„	LXXVI	0						
„	LXXVII	0						
„	LXXVIII	+	+	+	+	+	+	0
„	LXXIX	0						
„	LXXX	0						
„	LXXXI	0						
„	LXXXII	0						
„	LXXXIII	0						
„	LXXXV							

Serum LXXXV agglutinirt:

Cultur		1/20	1/50	1/100	1/200	1/500	1/1000	1/2000
Aegypt.	XXVIII	0						
„	XXIX	0						
„	XXXI	0						
„	L	0						
„	LXII	0						
„	LXIV	0						
„	LXV	0						
„	LXX	0						
„	LXXIII	0						
„	LXXVIII	0						
„	LXXIX	0						
„	LXXXV	+	+	+	+	+	+	0

weiter in das Gebiet der Gruppenreactionen hineingekommen wären, und dass das Gebäude der absoluten Specificität der Agglutinationswirkung, das in der Folge immer festere Stützen erhalten hat, in Folge dieses kleinen Versehens zusammengestürzt wäre. Wie leicht kann aber in einem Laboratorium, in dem viel gearbeitet wird und Thiere mit den verschiedensten Culturen immunisirt werden, nicht einmal eine Verwechselung einer Cultur oder eines Thieres vorkommen. Wir haben allerdings mit der grössten Sorgfalt gearbeitet und unser Menschenmöglichstes gethan, um Verwechselungen der Culturen oder Versuchsthiere zu verhüten und zwar, wie unsere Resultate zeigen, mit Erfolg. Ich will nicht unerwähnt lassen, dass es auch noch eine andere Möglichkeit giebt, um etwaige Gruppenreactionen zu erklären, nämlich die, dass man nicht mit Reinculturen die Immunisirung von Thieren vornimmt, sondern mit Culturen, welche z. B. zwei Vibrionenarten enthalten. Dass derartige Culturen bei Anlegung der Reinculturen von Agar- oder Gelatineplatten entstehen können, haben wir bereits oben auseinandergesetzt. Hieraus erhellt, dass man verlangen muss, dass Jeder, der das Vorhandensein von Gruppenreactionen behauptet, den Nachweis erbringen muss, dass er bei seinen Arbeiten mit Sicherheit alle diese Fehlerquellen und Irrthümer ausgeschlossen und vermieden hat.

Unsere hier im Institut für Infectionskrankheiten angestellten Untersuchungen sind stets von uns Allen, die wir daran Theil genommen haben, controlirt worden. Wir haben nie eine Gruppenreaction gesehen, weder zwischen echten Choleravibrionen und choleraähnlichen Vibrionen noch auch zwischen verschiedenen Arten dieser letzteren. In dieser Beziehung sind negative Resultate beweisend, positive Resultate in Bezug auf Gruppenreaction haben sich bisher auf andere Weise erklären lassen.

Dass theoretisch das Entstehen von Gruppenreactionen unter Annahme von sog. Partialagglutininen, wie Wassermann die auf mehrere verschiedene Vibrionen wirkenden Agglutinine nennen möchte, möglich ist, soll nicht bestritten werden. Wir müssen uns die Agglutinine als Reactionsproducte der Organismen auf die Wirkung der Substanzen denken, welche in den Vibrionen enthalten sind; sie sind abgestossene Seitenketten nach Ehrlich's Theorie, Amboceptoren zweiter Ordnung. Wie nun ein Vibrio nicht eine einheitliche chemische Substanz darstellt, sondern ein Gemisch derselben, so sind auch die Agglutinine natürlich keine einheitlichen Körper. Es kann deshalb wohl denkbar sein, dass gewisse Substanzen vielen oder allen Vibrionen gemeinsam sind und deshalb auch Receptoren und Amboceptoren finden: Partialagglutinine.

Ueber die Ausführung des Pfeiffer'schen Versuches brauchen nähere Angaben hier nicht gemacht zu werden. Die Methodik ist genau dieselbe,

wie die in dem schon citirten Ministerialerlass[1] beschriebene. Während für die Gewinnung agglutinirenden Serums intravenöse Injectionen am geeignetsten sind, können wir auf Grund unserer Erfahrungen für die Herstellung eines möglichst wirksamen bakteriolytischen Serums die subcutane oder intraperitoneale Vorbehandlung der Thiere empfehlen. Sehr instructiv ist für die Beurtheilung dieser Verhältnisse die oben auf S. 39 enthaltene Immunisirungscurve des Pferdes, welches zuerst mit abgetödteten, dann lebenden Choleraculturen subcutan und später mit abgetödteten, dann lebenden Agarculturen intravenös inficirt wurde. Die Curven des bakteriolytischen und des agglutinirenden Titre gehen keineswegs parallel. Sobald die intravenösen Injectionen erfolgen, steigt der Agglutinatinationstiter um ein Vielfaches, während der bakteriolytische Titer rapide sinkt. Aehnliche Erfahrungen haben wir bei Ziegen, Eseln und Kaninchen gemacht. (Vgl. Tab. IX.)

Was nun die Thierart betrifft, bei der das bakteriolytische Serum herzustellen ist, so empfiehlt es sich, eine Thierart zu benutzen, bei welcher das Serum normaler Weise eine nur ganz geringe Wirkung gegenüber Choleraculturen entfaltet. Das Pferdeserum, Ziegen- und Eselserum sind deshalb ungeeignet: Die Durchschnittswerthe für die bakteriolytischen Titer der normalen Sera dieser vier Thierarten, bestimmt mit einer virulenten, frischen Cultur am Meerschweinchen nach den Vorschriften der Anleitung, sind:

Pferdeserum	0·005	bis 0·01,
Eselserum	0·01	„ 0·02,
Ziegenserum . . .	0·02	„ 0·05,
Kaninchenserum . .	0·1	„ 0·3.

Da also das normale Kaninchenserum nur sehr geringe bakterienauflösende Wirkungen gegenüber den Choleraculturen bei der Pfeiffer'schen Versuchsanordnung zeigt, so wird man specifisch-bakteriolytisches Choleraserum am besten vom Kaninchen gewinnen. Vergleichende Versuche haben nun gezeigt, dass man am raschesten und sichersten in recht wirksames Serum durch eine intraperitoneale Injection einer ganzen, bei 56° C. eine Stunde lang erwärmten Choleraagarcultur erzielt. Um eine grössere Menge derartigen Serums (z. B. 1 Liter) herzustellen, werden eine Anzahl Kaninchen (20 bis 25) 14 Tage nach der Injection entblutet und das abgeschiedene Serum sorgfältig gemischt. Man erhält so im Durchschnitt 40 ccm Serum pro Kaninchen. Das Serum wird getrocknet, in kleinen braunen Glasröhrchen à 0·2 grm eingeschmolzen und dann genau geaicht. Alle hierauf bezüglichen Daten werden gebucht und auf den Etiquetten der Röhrchen vermerkt. Zur Anstellung der Controlver-

[1] Vom 10. November 1902.

suche dient Serum normaler Kaninchen, in der gleichen Weise getrocknet u. s. w. Es wird den mit der Choleradiagnose betrauten Instituten eine bestimmte Anzahl Röhrchen von beiden Proben zur Verfügung gestellt.

Es soll nicht unerwähnt bleiben, dass unsere Versuche mit verschiedenen Serumproben, welche im Thierversuch gegenüber verschiedenen Vibrionenarten geprüft wurden, die Specificität der bakteriolytischen Stoffe von Neuem dargethan hat. Das Serum IV z. B. brachte nur den Vibrio IV zur Auflösung im Meerschweinchenperitoneum, nicht dagegen den Vibrio V oder Tor II, Nordhafen oder irgend welche Choleracultur. Es war aus äusseren Gründen natürlich nicht möglich, sämmtliche Serumarten mit sämmtlichen Vibrionenculturen in ähnlicher Weise zu prüfen, wie das bei der Agglutination geschehen ist. Wir haben indessen sehr zahlreiche Stichproben gemacht und eine völlige Congruenz zwischen den Resultaten der Agglutination und denjenigen des bakteriolytischen Thierversuches gefunden. Mit einem specifisch-bakteriolytischen Serum sind sämmtliche Culturen, soweit sie ihrer Virulenz wegen dazu geeignet waren, geprüft worden, wie aus Tabelle II hervorgeht.

Herkunft der in menschlichen Dejecten gefundenen choleraähnlichen Vibrionen.

Das verhältnissmässig häufige Vorkommen von choleraähnlichen Vibrionen, die sich zum Theil nur mittels der specifischen Immunitätsreactionen von den echten Cholerabakterien unterscheiden lassen, — in den Fäces von cholerakranken oder choleraverdächtigen Menschen, die mit Cholerakranken in Berührung gekommen waren und zur Zeit einer Choleraepidemie, wie es diesmal in Aegypten der Fall war, — könnte nun zu Deutungen Veranlassung geben, denen auf Grund der folgenden Thatsachen und Erwägungen von vornherein entgegengetreten werden muss.

Die angestellten Untersuchungen haben die absolute Specificität des Koch'schen Vibrio dargethan. Bei der Mehrzahl aller untersuchten Fälle (bei denen Verdächtige und Gesunde aus der Umgebung Cholerakranker eingeschlossen sind) haben sich die Koch'schen Vibrionen gefunden. Weil choleraähnliche Vibrionen bei Choleraerkrankungen oder bei Darmerkrankungen, die unter choleraähnlichen Symptomen verliefen, gefunden wurden, ist nun aber keineswegs ohne Weiteres anzunehmen, dass es verschiedene Arten von Vibrionen giebt, welche Cholera hervorrufen. Wenn solche Vibrionen die Erreger einer besonderen Form der Cholera asiatica wären, die wir dann als „Paracholera" (in Anlehnung an das Wort und die analogen Verhältnisse beim sogen. „Paratyphus", der wohl noch weiterer Aufklärung bedarf) zu bezeichnen hätten, so müsste ein und derselbe choleraähnliche Vibrio sich auch einmal bei einer

Gruppe von Personen, z. B. in einer Familie oder in einem Hause, wo Contactinfectionen vorgelegen haben, finden, so wie wir den echten Choleravibrio finden. Das ist aber bisher niemals der Fall gewesen. Nur gelegentlich, theils mit, theils ohne den Koch'schen Vibrio sind die anderen Vibrionen gefunden worden, und zwar stets nur mittels der Peptonmethode. Krankheitsfälle mit dem klinischen Bilde der Cholera asiatica, bei denen choleraähnliche Vibrionen in Reincultur mittels des mikroskopischen Präparates oder der directen Züchtung auf festen Nährböden nachgewiesen wären, sind bis jetzt nicht beobachtet. Das spricht sehr gegen die Wahrscheinlichkeit einer pathogenen Wirkung der choleraähnlichen Vibrionen.

In ganz anderem Lichte erscheinen die Vibrionenfunde aber, sobald wir uns vergegenwärtigen, dass in jedem fliessenden und stagnirenden Wasser, namentlich zur warmen Jahreszeit, in den heissen Ländern nicht minder wie in denjenigen der gemässigten Zone, die choleraähnlichen Vibrionen vorhanden und mittels der Peptonmethode nachweisbar sind. Es hat sich herausgestellt, dass in allen offenen Wasserläufen eine ausserordentlich reichhaltige Vibrionenflora vorhanden ist, über deren Herkunft uns namentlich die unter Gaffky's Leitung angestellten Untersuchungen von Kutscher[1] Aufschluss gegeben haben. Wie Kutscher fand, sind die jauchehaltigen Abwässer von Thierställen, namentlich Schweineställen, von Dunggruben, gedüngten Feldern u. s. w. ausserordentlich reich an Vibrionen und Spirillen. Auch im Darm von Schweinen und anderen Hausthieren sind stets Vibrionen nachzuweisen. Man hat demnach als Quelle für die Vibrionen der offenen Flussläufe und Teiche u. s w. in erster Linie derartige Zuflüsse, verunreinigt mit Koth von Thieren, zu betrachten. Je mehr ein Wasserlauf mit Abwässern der beschriebenen Art verunreinigt wird, desto grösser wird die Zahl der Vibrionen und der Arten sein. Prof. Dunbar hatte eine Sammlung derartiger choleraähnlicher Wasservibrionen angelegt, die über 300 Arten umfasste.[2] Viele dieser Arten wurdentheils im Hygienischen Institut zu Hamburg, theils im Institut für Infectionskrankheiten sowie einigen Universitätsinstituten zu Zeiten und an Orten isolirt, die seit vielen Jahren frei von Cholera waren; auch wurden sie gefunden in Wasserläufen, aus denen zahlreiche Menschen Trinkwasser entnahmen, ohne an Cholera zu erkranken.

---

[1] *Diese Zeitschrift.*

[2] Wie uns Hr. Prof. Dunbar mündlich mitgetheilt hat, ist der grösste Theil der Culturen dieser Sammlung im vorigen Jahre eingegangen. Zu Agglutinationsversuchen dürfte die Mehrzahl der 8 Jahre auf künstlichen Nährböden fortgezüchteten Culturen, wie schon oben bemerkt, auf Grund unserer Erfahrungen wegen ihres Alters nicht geeignet gewesen sein.

In Aegypten mit den zahlreichen, langsam fliessenden und stark mit organischen Substanzen verunreinigten Canälen sind die Bedingungen für Entwickelung einer grossen Vibrionenflora, namentlich während der warmen Jahreszeit besonders günstig. Das Canalwasser ist aber auch Trinkwasser und kann auf diese Weise die Vibrionen dem menschlichen Darm zuführen. Wenn nun Jemand, der viel ungekochtes Wasser trinkt — wie es die meisten eingeborenen Bewohner Aegyptensthun —, an Cholera oder an einer anderen diarrhoischen Darmkrankheit erkrankt, so liegt kein Grund vor, weshalb nicht im Dünndarminhalt sich zufällig mit dem Trinkwasser dorthin gelangte Wasservibrionen auch vermehren sollen. Damit ist keineswegs angenommen, dass die Wasservibrionen nun auch das Darmepithel invadiren. Der Dünndarminhalt aber, der unter Anderem auch sehr viel gelöste Peptone enthält, ist ein Anreicherungsmedium wie die reine Peptonlösung für jede in ihm vorhandene Vibrionenart, vor allem unter pathologischen Verhältnissen wie beim Choleraprocess.

Wenn nun die Fäces oder der Darminhalt in solchen Fällen wieder zwecks Anreicherung an Vibrionen in Peptonröhrchen übertragen werden, so können gelegentlich — das konnte man eigentlich schon a priori vorhersagen — auch Vibrionen einmal neben den Choleravibrionen angereichert werden und nachher für die letzteren gehalten und isolirt werden.

Schlussbetrachtungen.

Als Schlussbetrachtungen ergeben sich aus den Resultaten unserer Versuche die folgenden Sätze:

Die bakteriologische Choleradiagnostik, welche die sichere Grundlage des rationellen Bekämpfungssystems der Cholera bietet, kann vor Allem die Peptonmethode nicht entbehren. Bei Benutzung derselben kommen viel häufiger, als man früher annahm, choleraähnliche Vibrionen zur Anreicherung. Diese choleraähnlichen Vibrionen, welche sich morphologisch und biologisch völlig wie die echten Choleravibrionen verhalten können, führen nothwendiger Weise zu falscher Diagnose, wenn nicht die specifischen Immunitätsreactionen zur Identifizirung bezw. Differenzirung der Vibrionen herangezogen werden. Denn weder die Thierpathogenität noch die Cholerarothreaction oder das Wachsthum auf den Gelatineplatten gestatteten in den meisten Fällen mit der nöthigen Sicherheit, wenn überhaupt, Unterschiede der einzelnen Vibrionenarten festzustellen. Als ein leicht zu handhabendes und in der Hand des Geübten ausserordentlich sicheres Erkennungsmittel der Choleravibrionen hat sich ein hochwerthig agglutinirendes Choleraserum erwiesen, das in Folge seines hohen Gehaltes an specifisch, d. h. nur auf die

Choleravibrionen wirkenden Stoffen (Choleraagglutinine) in starken Verdünnungen (1:2000, 1:3000, 1:5000, je nach der Werthigkeit) zur raschen Differenzirung der choleraähnlichen Vibrionen dient. Unterschiede in der Agglutinabilität der Culturen spielen dabei keine Rolle, da nur so hochwerthiges Serum zur Differenzirung herangezogen werden kann, welches auch die am schwersten agglutinirbaren Culturen rasch (innerhalb einer Stunde) in obigen zur Agglutination bringt. Gruppenreactionen scheinen bei den vibrionenagglutinirenden Serumproben nicht vorzukommen; sie sind ganz sicher nicht vorhanden bei Verwendung des Serums von Kaninchen, welche in der oben mitgetheilten Weise mit 2 bis 3 intravenösen Injectionen vorbehandelt sind.

Mit Hülfe der choleraähnlichen Vibrionen ist es nicht gelungen, bei Kaninchen ein Serum zu erzeugen, welches auf echte Choleraculturen stärker agglutinirend wirkte, als das normale Kaninchenserum. Dagegen agglutinirten derartige Serumproben die homologen Culturen in Verdünnungen bis 1:1000 und mehr; nur wenige der choleraähnlichen Vibrionen konnten auf diese Weise als unter einander identisch erkannt werden; die meisten waren von einander völlig verschieden. Im Gegensatz hierzu wurden sämmtliche Choleraculturen, die von einem echten Choleraserum (z. B. dem mit Cultur Nr. VIII hergestellten) agglutinirt wurden, auch von allen anderen Serumarten beeinflusst, welche mit echten Choleraculturen hergestellt waren. Geringe Schwankungen in der Agglutinabilität der Choleraculturen kommen vor; jedoch sind die Unterschiede des Titers von schwer und leicht agglutinirbaren Culturen gering. Es kann nach unseren überaus zahlreichen Versuchen nicht zweifelhaft sein, dass sich mit Hülfe der Immunisirung und Gewinnung specifisch agglutinirender Serumproben ein natürliches System der Vibrionen aufstellen lässt, das eine ideal sichere Classification der Vibrionen gestattet. Wir unternehmen zum ersten Male einen vorläufigen Versuch einer solchen natürlichen Gruppirung nach den morphologischen und biologischen Merkmalen in Tab. X.

Durch die Anwendung der Agglutinationsprobe und die dadurch bei einer grossen Anzahl von Culturen durchgeführte Artbestimmung, wie sie bisher noch nicht ausgeführt ist, war es möglich, vergleichende Studien über die morphologischen, culturellen und biologischen Eigenschaften der Choleraculturen anzustellen. Die Einzelheiten dieser Untersuchungen sind in der Arbeit selbst nachzusehen. Wichtig ist aber vor Allem die Feststellung, dass sämmtliche echten Choleraculturen eine endständige Geissel besassen, während die choleraähnlichen Culturen theils eine, theils zwei, theils vier und mehr endständige Geisseln aufweisen. Ferner konnte bei den 65 Choleraculturen keine gefunden werden, welche bei Impfung in den Brustmuskel mittels inficirter Platinnadel Tauben getödtet hätte, während unter den 22 choleraähnlichen Culturen sechs sich befanden, die bei Ver-

Tabelle IX. Versuch einer Gruppirung der choleraähnlichen Vibrionen nach ihren natürlichen Verwandtschaftsbeziehungen.

Gruppe	Stamm	Cult.	aus Fällen	Arten
A. Polytricha (lange schlanke Stäbchen mit 2 bis 8 Geisseln).				
I. Mit Rothreaction und starker Virulenz:	Vibr. LXXVIII	1 Cult.	aus 1 Fall	= 1 Art
II. Ohne Rothreact.; Virulenz schwach (> $^1/_2$ Oese)	„ L + LXIV + LXV	3 „	„ 1 „	= 1 „
	„ LXXVI	1 „	„ 1 „	= 1 „
	„ LXXIX	1 „	„ 1 „	= 1 „
	„ LXXXV	1 „	„ 1 „	= 1 „
B. Monotricha (mit einer einzigen endständigen Geissel).				
I. Mit Tauben-Pathogenität (Metschnikoff-Typus)	Vibr. Metschnikoff + Vibr. Maassen	2 Cult.	aus 2 Fällen	= 1 Art
	„ Nordhafen	1 „	„ 1 „	= 1 „
	„ V	1 „	„ 1 „	= 1 „
	„ Xa + Vibrio El Tor II	2 „	„ 2 „	= 1 „
II. Ohne Tauben-Pathogenität:				
a) Ohne Eigenbewegung	Vibr. IV	1 „	„ 1 „	= 1 „
b) Mit Eigenbewegung:				
1. Lange schlanke Vibrionen mit Rothreaction	„ XXXV	1 „	„ 1 „	= 1 „
	„ LXXVII	1 „	„ 1 „	= 1 „
2. Kurze plumpe Vibrionen ohne Rothreaction	„ XII	1 „	„ 1 „	= 1 „
	„ LII	1 „	„ 1 „	= 1 „
	„ LVI	1 „	„ 1 „	= 1 „
3. Zwischenformen zwischen diesen beiden Gruppen 1 und 2	„ XXXI + Vibrio LVI	2 „	„ 2 „	= 1 „ [1]
	„ XXXIV	1 „	„ 1 „	= 1 „ [2]
	In Summa:	22 Cult.	aus 20 Fällen	= 17 Arten

[1] Stamm XXXI gehört zu Gruppe 1, Stamm LVI zu Gruppe 2.
[2] Rothreaction +, aber Gestalt kurz und plump.

impfung kleinster Mengen in den Brustmuskel Vibrionensepticämie und den Tod der Thiere herbeiführten. Diese letzteren Culturen waren auch bei Meerschweinchen nach subcutaner Impfung einer Platinöse Culturmasse in eine Hauttasche hochpathogen.

Die morphologischen und biologischen Eigenschaften der Choleraculturen waren nicht unerheblichen Schwankungen unterworfen. Die Grösse und Krümmung der einzelnen Individuen, ihre Beweglichkeit in Nährmedien und nach Einverleibung in den Thierkörper, ihre Fähigkeit der Indol- und Nitritbildung, die pathogenen Eigenschaften gegenüber Meerschweinchen bei intraperitonealer Injection, das Wachsthum in Gelatine zeigten bei den einzelnen Culturen recht erhebliche und constante Unterschiede, die unter gewissen Bedingungen bald stärker, bald schwächer hervortraten. Namentlich die Virulenz der Culturen verdient Erwähnung; sie schwankte zwischen 1 und $^1/_{15}$ Oese.

In den Gelatineplatten fanden sich zwar bei allen Culturen sogenannte „typische“ Colonieen; aber neben diesen typischen wurden auch atypische gefunden, bei den einen Stämmen mehr, bei den anderen weniger. Beim Vergleich der einzelnen Stämme unter einander und mit den choleraähnlichen Vibrionen zeigt sich, dass es völlig unmöglich ist, eine Differenzirung der Vibrionen mit auch nur annähernder Sicherheit herbeizuführen. Der Begriff, was eine typische Choleracolonie ist, ist ein keineswegs feststehender Begriff, der stets einer subjectiven Beurtheilung entspringt. Für die praktische Choleradiagnose ist es aber wichtig, festzustellen, dass neben den typischen häufig atypische Colonieen in den Gelatineplatten vorkommen, die überwiegen können in den Platten, sobald dieselben älter als 24 Stunden sind.

Aus diesem Grunde ist bei der Choleradiagnose den Agarplatten, die sachgemäss (mit trockener Oberfläche) hergestellt und in geeigneter Weise (möglichste Vertheilung des Materiales zur Erzielung isolirter Colonieen) beschickt sind, die grösste Verwendung zuzusichern, sowohl in Verbindung mit der Peptonmethode, wie für directe Aussaat aus Fäces und Darminhalt. Die auf den Agarplatten erhaltenen Colonieen sind geeignet für die orientirende Agglutinationsprobe im hängenden Tropfen. Es ist nothwendig, bei negativem Ausfall der Agglutinationsprobe möglichst viele der auf den Agarplatten vorhandenen Vibrionencolonieen der Agglutinationsprobe zu unterwerfen. Es gilt das namentlich für die aus den Peptonröhrchen der Vorcultur angefertigten Agarplatten. Mit Rücksicht auf die wohl praktisch nicht in Frage kommende, aber doch nicht von der Hand zu weisende Möglichkeit, dass einmal bei gleichzeitigem Vorhandensein des echten Cholerabacillus und eines choleraähnlichen Vibrio der letztere den Choleraerreger im Peptonwasser überwuchern und gar nicht auf-

kommen lassen könnte, hat der Ministerialerlass betr. Anweisung zur Choleradiagnose auch neben dem Peptonwasser die Beibehaltung der Originalplatten vorgesehen, auf denen eine solche Ueberwucherung Seitens eines fremden Vibrio weit weniger zu fürchten ist. — Jedenfalls erhebt die Verbindung der Agglutinationsprobe mit dem Agarplatten- und Peptonverfahren die Choleradiagnose, welche weder bezüglich der Schnelligkeit noch bezüglich der leichten Ausführbarkeit durch die Combination dieser Methoden leidet, über jede Subjectivität der Untersucher. Das Fehlen oder das Vorhandensein der Agglutination, welche nach chemischen Gesetzen blind arbeitet, entscheidet.

Am Schluss dieser Arbeit wollen wir uns vergegenwärtigen, in welcher Beziehung die gefundenen Resultate zu der Lehre der Specifität des Koch'schen Vibrio als des alleinigen und ausschliesslichen Erregers der Cholera asiatica stehen. Lassen wir die Thatsachen reden. In 59 Cholerafällen, wovon 3 sogenannte „Choleraträger", d. h. klinisch gesunde Personen aus der unmittelbaren Umgebung von Cholerakranken sind, haben wir den echten Koch'schen Choleravibrio gefunden. Andererseits liessen sich in 16 Fällen (wir beschränken uns jetzt nur auf die ägyptische Choleraepidemie, mit Ausschluss der älteren Vibrionen Metschnikoff, Nordhafen, Maassen, sowie des Vibrio El Tor II) im Ganzen 13 verschiedene Arten von choleraähnlichen Vibrionen nachweisen, die sowohl unter sich, als auch vom Koch'schen Vibrio unzweifelhaft artverschieden sind. Von diesen 16 Fällen scheiden sofort aus 5 (vgl. oben S. 15), in denen die Diagnose Cholera durch epidemiologische und klinische Betrachtung mit grosser Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen ist; ferner sind 2 Fälle, in denen der choleraähnliche Vibrio neben dem echten Koch'schen Vibrio gefunden ist, schon oben unter den 59 Cholerafällen mitgezählt. Nehmen wir nun selbst an, dass alle übrigen 9 Fälle, in denen choleraähnliche Vibrionen gefunden wurden, wirklich asiatische Cholera waren (obgleich das bei 4 derselben mangels näherer Angaben nicht zu entscheiden ist (vgl. oben S. 15), so haben wir eine Gesammtzahl von 68 Cholerafällen. In 59 dieser Fälle (d. h. in 87 Procent der Gesammtzahl) haben wir, wie gesagt, den echten Koch'schen Vibrio gefunden, — in 2 dieser Fälle neben dem echten Koch'schen Vibrio noch je einen choleraähnlichen Vibrio; — in 9 anderen Fällen endlich fehlte der Koch'sche Vibrio scheinbar und es wurden darin 8 (im Ganzen also 10) artverschiedene choleraähnliche Vibrionen gefunden. Dass dieses Fehlen des Koch'schen Vibrio in Wirklichkeit nur scheinbar ist, und dass in diesen 9, ganz ebenso wie in den soeben erwähnten 2 Fällen, es sich wohl um gleichzeitiges Vorhandensein beider Vibrionen — des echten und des falschen — gehandelt hat, sowie die Gründe, die es hinlänglich erklären,

weshalb nicht auch in diesen 9 Fällen der Koch'sche Vibrio uns zu Gesicht gekommen ist, das alles haben wir in unserer Arbeit vielerorts eingehend erörtert.

Wie verhalten sich nun unter einander einerseits die 59 Culturen des echten Koch'schen Vibrio, andererseits die 10 Culturen der choleraähnlichen Vibrionen?

In epidemiologischer Beziehung ist zu bemerken, dass von den Stämmen des echten Koch'schen Vibrios eine grosse Anzahl in typischen Familien-, Häuser- und Dorfgruppen zusammengehört, während andererseits nie derselbe choleraähnliche Vibrio zwei- oder mehrmals in einer solchen epidemiologisch zusammengehörigen Gruppe vorkommt. Dagegen kommen 5 Mal solche choleraähnliche Vibrionen in einzelnen Fällen vor, in denen die Diagnose „Cholera" mit grosser Wahrscheinlichkeit als ausgeschlossen zu erachten ist.

In bakteriologischer Hinsicht ergiebt sich folgender Gegensatz: Alle 59 Culturen des Koch'schen Vibrio sind unter einander gleich und stellen eine und dieselbe, streng einheitliche Art dar; ja noch mehr, es besteht auch vollständige Identität mit allen vier daraufhin untersuchten Stämmen des Koch'schen Vibrio aus anderen, zeitlich und örtlich ganz verschiedenen Choleraepidemieen (Vibrio Cholera Pfeiffer aus der deutschen Epidemie von 1893, Vibrio Hankin aus Indien, Vibrio Messina aus Italien, Vibrio Jaffa aus der syrischen Epidemie 1902) die Identität aller dieser Stämme des echten Koch'schen Vibrio documentirt sich in erster Linie durch das absolut gleichmässige Verhalten gegenüber den beiden unabhängig von einander bestehenden specifischen Serumreactionen: Bakteriolyse und Agglutination. Und zwar reagirt jede einzelne Cultur des Koch'schen Vibrio in derselben Weise auf jedes einzelne mit einer beliebigen Cultur des Koch'schen Vibrio hergestellte Serum, in wie mannigfaltiger Weise man auch die einzelnen Culturen und Sera combiniren mag. Ferner besteht dasselbe durchaus gleichmässige und streng specifische Verhalten auch zwischen den Culturen und Sera der ägyptischen Epidemie einerseits und den Culturen und Sera ausserägyptischer Epidemieen andererseits; sowohl werden die Culturen Pfeiffer, Hankin, Messina, Jaffa durch sämmtliche Sera der ägyptischen Stämme des Vibrio Kochi agglutinirt, als auch sämmtliche ägyptischen Culturen des Koch'schen Vibrio werden durch ausserägyptische Cholerasera in gleicher Weise specifisch agglutinirt (altes deutsches und altes italienisches Serum vom J. 1895 u. a. m.).

Dagegen wird keine einzige, weder ägyptische noch ausserägyptische, Cultur des Koch'schen Vibrio durch auch nur ein einziges derjenigen Sera agglutinirt, die mittels der choleraähnlichen Vibrionen bereitet wurden. Also kurz: strengste Specifität; absolut gleichmässiges reciprokes

Verhalten zwischen je 2 Culturen und ihren Sera; bei Benutzung des hochwerthigen Kaninchenserums keine Spur von Gruppenreaction. Die einzig mögliche Erklärung für ein so absolut eindeutiges und gleichmässiges Verhalten von über 60 verschiedenen Culturen — durch viele Hunderte wechselnder Combinationen hindurch — ist eben nur die Wesensgleichheit und Einheitlichkeit der Art aller dieser Stämme: der **eine** Vibrio Kochi.

Aber wir brauchen uns nicht einmal auf die specifischen Serumreactionen zu beschränken; auch die morphologischen und culturellen Merkmale zeigen in gewissen Punkten eine vollständig strenge Einheitlichkeit (Geisselbildung, Rothreaction, Fehlen der Pathogenität für Tauben), wenn auch in anderen Beziehungen, wie z. B. Morphologie, Colonieenbildung in Gelatine, Virulenz, die Variabilität, und zwar sowohl beim Vergleich der einzelnen Culturen, als auch bei einem und demselben Stamm im Laufe der Zeit, grösser ist, als bisher bekannt war.

Wie ganz anders sind die wechselseitigen Beziehungen der 16 choleraähnlichen Culturen! Mit Ausnahme von je zwei zusammengehörigen Paaren (die unter einander identisch sind) zeigen alle 14 Arten streng specifische Verschiedenheit sowohl unter einander als auch gegenüber dem Koch'schen Vibrio. Keiner dieser choleraähnlichen Vibrionen wird, weder im Pfeiffer'schen Versuch noch auch im Agglutinationsversuch in vitro, durch irgend eines unserer zahlreichen Sera des Vibrio Kochi beeinflusst; kein Serum irgend einer dieser Vibrionenarten beeinflusst andererseits den echten Koch'schen Vibrio. Auch unter einander, zwischen den einzelnen choleraähnlichen Vibrionen zeigt sich dasselbe specifisch differente Verhalten. Das ist aber, bei den mehreren Hunderten von Combinationen der Versuchsanordnung, nur möglich, wenn diese choleraähnlichen Vibrionen unter sich und vom echten Koch'schen Vibrio wesens- und artverschieden sind.

Auch hier bestätigen die culturellen und morphologischen Merkmale vollauf den Ausfall der Serumreaction; die choleraähnlichen Vibrionen lassen sich mühelos in etwa ein halbes Dutzend verschiedener Gruppentypen (vgl. Tab. X) einordnen, die sich unter einander und vom Choleravibrio, zum Theil sogar durch sehr auffallende Merkmale, wie mehrfache Geisseln, Taubenpathogenität, unterscheiden.

Die Einheit der Art des Koch'schen Vibrio einerseits, und die Artverschiedenheit der choleraähnlichen Vibrionen andererseits ist der springende Punkt in der ganzen Frage. Berücksichtigt man dabei noch das ungeheuere rein numerische Ueberwiegen des Koch'schen Vibrio in 87 Procent der Untersuchungsresultate, sowie ferner die Thatsache, dass die choleraähnlichen Vibrionen theils als Begleiter des echten Koch'-

schen Vibrio, theils als Schmarotzer in Erkrankungsfällen, die zweifellos keine Cholerafälle waren, gefunden wurden, bedenkt man endlich, dass für ein pathogenetisches Vermögen dieser Vibrionen beim Menschen keinerlei Beweis vorliegt, so springt einerseits die rein zufällige, für den Choleraprocess durchaus bedeutungslose Natur dieses Vibrionenbefundes ohne Weiteres in die Augen, und andererseits erhält die Lehre, dass der Koch'sche Vibrio die specifisch einzige und ausschliessliche Ursache der Cholera asiatica ist, die glänzendste Bestätigung.

Es erübrigt noch, auf einige Missdeutungen einzugehen, die bei oberflächlicher Betrachtung unserer Befunde entstehen könnten. Da ist zuerst der von Zeit zu Zeit immer wieder auftauchenden Annahme einer Pluralität der Choleraerreger entgegenzutreten. Wollte man unsere Befunde in diesem Sinne deuten, so sähe man sich gegenüber der unerklärlichen Thatsache, dass in unseren 68 Cholerafällen 9 verschiedene Choleraerreger ätiologisch betheiligt gewesen seien, von denen ein einziger (der Koch'sche Vibrio) allein für sich 59 notorisch ansteckende Fälle verursacht hätte, während auf das Conto der übrigen 8 nur je eine völlig isolirt bleibende Erkrankung (in einem Falle zwei, die aber epidemisch nicht das Mindeste mit einander zu thun hatten) kommen würde. Ueber eine solche Annahme wäre kein Wort mehr zu verlieren.

Ferner wäre der Möglichkeit zu gedenken, dass etwa Jemand auf Grund des gleichzeitigen Befundes echter Cholerabacillen und choleraähnlicher Vibrionen in einigen unserer Fälle die diblastische Theorie wieder auferstehen lassen wollte. Dem gegenüber wäre auf die relative Seltenheit solcher Befunde hinzuweisen, im Vergleich zu den vielen Tausenden in Aegypten wie anderwärts beobachteter Fälle, wo der Choleravibrio allein gefunden wurde.

Endlich ist mit dem Einwand zu rechnen, dass die von uns als choleraähnliche bezeichneten Vibrionen in Wirklichkeit nur sehr stark biologisch abgeänderte Choleravibrionen seien. Ganz abgesehen davon, dass dieser Annahme jeder thatsächliche Beleg, ja auch jeder Analogiefall fehlt, — da es nämlich bis jetzt noch Niemandem gelungen ist, eine natürliche oder künstliche Variation irgend eines pathogenen Keimes zu erzeugen, welche die specifische Beeinflussung durch das betreffende Immunserum eingebüsst hätte —, so sprechen auch noch die folgenden Erwägungen ganz direct gegen eine solche Annahme. Erstens sind diese choleraähnlichen Vibrionen zum Teil bei Fällen nachgewiesen, bei denen jede epidemiologische Beziehung zur Cholera (soweit dies überhaupt möglich ist) ausgeschlossen war (vgl. Fall V). Ferner sind die Unterschiede zwischen dem echten Choleravibrio und unseren choleraähnlichen Vibrionen nicht etwa bloss negativer Natur, die sich durch Abschwächung des echten Cholera-

vibrio erklären liessen, sondern es handelt sich zum Theil um ganz ausserordentlich auffallende neue positive Eigenschaften, wie mehrfache Geisseln, Taubenpathogenität. Solche Fälle von Variiren sind biologisch völlig unwahrscheinlich. Endlich zeigt sowohl die Erfahrung, wie die theoretische Ueberlegung, dass die specifische Agglutinabilität diejenige Eigenschaft eines Krankheitserregers ist und sein muss, die im Laufe des Variirens am zähesten festgehalten wird. Als Erfahrungsthatsachen können wir einmal unsere fast avirulenten ägyptischen Culturen anführen, deren Agglutinabilität ganz normal war, ferner den Fall der echten Choleracultur El Tor I, die auch früher (nach mündlicher Mittheilung von Prof. Bitter in Cairo) sehr wenig virulent war, aber durch specifisches Serum 1:2000 agglutinirt wurde. Aber auch vom theoretischen Standpunkte aus ist es verständlich, dass die Agglutinabilität das am zähesten festgehaltene Artcharakteristicum einer Bakterienspecies darstellt; kommt doch die Agglutinabilität nicht bloss geformten lebenden Elementen, sondern auch ungeformten Eiweissstoffen in streng specifischer Weise zu; und im Bakterienleib ist die Agglutinabilität eben höchst wahrscheinlich an diejenigen Stoffe gebunden, die das Artcharakteristicum der Leibessubstanz des betreffenden Bacteriums ausmachen.

Nachdem wir so alle anderen Deutungen als unzulässig erwiesen haben, bleibt als einfachste Erklärung, die allen Thatsachen gerecht wird, die auf's Neue erwiesene und bekräftigte Specificität des Koch'schen Vibrio als des wahren und einzigen Choleraerregers.

Studien über die Pest.

Von

Prof. Dr. **Camillo Terni,**
Director des bakteriologischen Instituts zu Messina.

(Hierzu Taf. I—IV.)

I. Theil.

Klinische Diagnose.

Die Diagnose der Bubonenpest bietet in der Praxis sehr grosse Schwierigkeiten, besonders in den ersten Fällen, denn auch der geschickteste, mit guten Kenntnissen der Pathologie ausgestattete Arzt bleibt immer schwankend Angesichts der Verantwortung einer solchen Diagnose und der daraus folgenden Maassnahmen, und gewöhnlich wird der tödtliche Ausgang eines oder mehrerer Fälle abgewartet, bevor auch nur der Verdacht einer pestösen Infection ausgesprochen wird. Dies geschieht nicht aus Unwissenheit oder aus dem Wunsche, die Krankheit zu verheimlichen, sondern aus Mangel an vorhergehenden klinischen Beobachtungen, geeignet, die charakteristische Symptomathologie der Pest in ihren Anfangsformen zu erklären, und weil auch in den neuesten Abhandlungen über Tropenkrankheiten genaue Kenntnisse fehlen, welche dem praktischen Arzte als Führer dienen könnten beim Ausspruch der Diagnose im Vergleiche mit anderen ähnlichen Krankheiten.

Deshalb sehen wir beim Erscheinen der ersten Fälle pestöser Infection von vielen Aerzten besonders der heissen Länder den diagnostischen Ausdruck Lymphatitis, Lymphatitis perniciosa, Lymphatitis malarica u. s. w. gebraucht, was ein Irrthum vom Standpunkte der Pathologie aus ist, der ernste Folgen hervorrufen kann, da er die Pestfälle verbirgt und so ebenso viele Herde für die Verbreitung der Krankheit bildet.

In allen Ländern, wo die Pest in diesen letzten Jahren aufgetreten ist, wurden gutartige Initialfälle beobachtet, manchmal von spontaner Heilung gefolgt, und deshalb wollte man einen Unterschied finden zwischen diesen gutartigen Pestfällen und jenen tödtlichen, die an Zahl zunehmen, wenn die directe Ansteckung von Individuum zu Individuum sich zeigt, denn dann erwirbt der inficirende Keim grössere Virulenz.

In Aegypten discutirte man lange über diese Anfangsfälle gutartiger Pest, die für Lymphatitis diagnosticirt wurden, und man behauptete, dass ähnliche acute Krankheiten der Lymphdrüsen sich leicht jedes Jahr in der Sommerperiode zeigten, und besonders wenn die Wasser des Nils sich zurückziehen nach Aufhören der Regenzeit der Aequatorgegenden.

In Indien, in Oporto und besonders in Brasilien fanden dieselben doctrinären Discussionen statt mit demselben Resultate, denn es wurde klar bewiesen, dass die Lymphatitis nichts Anderes als Bubonenpest war.

Man begreift, wie nothwendig es ist, für eine sichere Diagnose zu sorgen, um festzustellen, ob mit dem Namen Lymphatitis eine besondere Krankheit der heissen Länder zu verstehen ist mit von der Bubonenpest verschiedener Aetiologie. Die Prophylaxis gegen die Pest, die hauptsächlich auf Isolirung der ersten Fälle und auf sorgfältigster Desinfection basirt sein muss, um die Gefahr von Epidemieen zu vermeiden, erfordert vom Arzte das sichere Bewusstsein der Diagnose, ganz besonders in den tropischen und subtropischen Regionen, wo die Pest günstige Verhältnisse finden kann, um endemisch zu werden, wenn es auch möglich ist, mit geeigneten Schutzmitteln den Ausbruch wirklicher Epidemieen zu verhüten.

Ich habe Gelegenheit gehabt, in verschiedenen Localitäten Fälle von Bubonenpest zu untersuchen, die für Lymphatitis perniciosa oder malarica diagnosticirt waren. Deshalb habe ich es für nützlich gehalten, die der pestösen Infection in ihrem Anfange eigenen klinischen Merkmale und die Mittel, welche dem praktischen Arzte in der genauen Diagnose der Krankheit helfen können, zu erörtern, denn schon jetzt muss ich behaupten, dass die Pest, besonders in der Bubonenform leicht zu curiren ist, wenn sie von Anfang an mit entsprechenden Methoden behandelt wird, wie wir in der Folge sehen werden. Die klinische Erfahrung, die ich im Studium von mehr als 1000 Pestkranken mir erworben habe, besonders aus den im Hospital Paula Candido in Rio Janeiro gesammelten Beobachtungen, überzeugt mich von der Nützlichkeit dieser Arbeit, um die Aufmerksamkeit des praktischen Arztes auf die dieser Krankheit eigenen Symptomathologie zu lenken.

Wir werden uns zunächst mit der Differentialdiagnose der sogenannten Lymphatitis und des Pestbubos beschäftigen, denn fast immer zeigen sich die ersten Pestfälle mit Bubonenform, und erst später

mit der Anpassung und der erhöhten Virulenz des Pestbacillus bemerkt man die gastrointestinalen oder septicämischen und pneumonischen Formen, mit denen wir uns auch beschäftigen werden, bevor wir unsere Kenntnisse über Pathogenie und rationelle Kur der Pest darlegen.

Lymphatitis und Pestbubo.

In der Tropenpathologie hat sich, besonders durch die brasilianischen Aerzte, ein besonderes Capitel gebildet für die sogenannte Lymphatitis perniciosa oder malarica und begriff unter solcher Benennung Fälle von Lymphdrüsenentzündung und Lymphgefässentzündung mit raschem inficirendem Verlauf, die jedoch die Symptome der gewöhnlichen Phlegmone aufweisen. Die Krankheit beginnt gewöhnlich mit Bläschen, Papeln oder Hautgeschwüren in Folge von kleinen Wunden oder Insectenstichen. An der verwundeten Stelle bildet sich ein nekrotischer Schorf dem Karbunkel ähnlich, mit violetten Rändern, gefolgt von bemerkenswerther Hyperämie und Geschwulstinfiltration in die umgebenden Theile. Der Entzündungsprocess dehnt sich dann längs der Lymph- und Venenbahnen aus, und rasch treten alle Symptome einer allgemeinen Infection auf, begleitet von Drüsenentzündung, die stärker auftritt in den Punkten, wo die Hautverletzungen bestehen, und von Lymphangioitis und Adernentzündung. Die Fieberanfälle mit Frostschauern erinnern in gewisser Weise an den Malariafiebertypus und können irreführen, wenn die Initialsymptome der Infection leicht sind und unbeobachtet bleiben.

Wie Rho sehr richtig bemerkt, kann das Auftreten von ausserordentlich schweren Phlegmonen nicht verwundern in Individuen, die meistens lymphatisch, anämisch, vom heissen Klima und von anderen vorhergehenden Infectionen erschöpft sind, ohne dass die bestimmende Ursache die Malaria sei.

In allen von mir beobachteten Fällen handelte es sich um Septicämie von Streptococcus pyogenes herrührend, selten von Staphylokokken begleitet und in zwei Fällen von Diplococcus, jeden Zweifel über mitwirkende malarische Infection ausschliessend.

In den Tropenländern werden auch andere Infectionen, wie der Milzbrand, der Rotz und Oedem malignum leicht für Lymphatitis diagnosticirt. Dieses Capitel der Tropenpathologie ist natürlich bestimmt zu verschwinden vor der Verbreitung der neuen Kenntnisse der modernen Medicin.

Inzwischen muss ich gleich bemerken, dass die Diagnose von Lymphatitis nicht nur ein Irrthum ist, sondern auch nichts Genaues ausdrückt, denn mit diesem Worte will man Lymphdrüsen- oder Lymphgefässentzündung oder die beiden pathologischen Kundgebungen zusammen im

allgemeinsten Sinne andeuten, während dieselben sehr verschiedene Merkmale annehmen im Anfang, im Verlauf und im Ausgang, je nach der Natur des ätiologischen Agenten, der sie bestimmt.

Es ist unnöthig, uns mit der gewöhnlichen acuten Lymphangioitis in einer Differentialdiagnose der Pest zu beschäftigen, denn in dieser Infection bemerkt man nie entzündliche Reactionen der Lymphgefässe im



Fig. 1.

Verlauf von einer Lymphdrüsenpleiade zu anderen. In der Bubonenpest bemerkt man die Verbreitung des Processes nur an der allmählichen Anschwellung der Lymphdrüsen in einem vom primitiven Herde immer entfernteren Punkte, auf diese Weise eine Serie von Bubonen bildend, die unabhängig von einander scheinen. Wenn z. B. der Initialbubo in der Schenkeldrüse ist, beginnt nach zwei oder drei Tagen oder auch in weniger Zeit der Leistenbubo,

aber für viele Tage bleiben sie einer vom anderen vollkommen geschieden, auch erscheint kein vermittelnder Entzündungsprocess der Lymphgefässe, um die beiden Infectionsherde zu verbinden. In der grossen Mehrzahl der Fälle gehen der Bildung des Bubos keine primären Hautläsionen voraus, welche uns den Punkt angeben können, wo die Keime durch den Hautweg eingedrungen sind. Manchmal bemerkt man eine unbedeutende Papel oder ein kleines Bläschen, fast immer in der vorderen äusseren Region der unteren Glieder localisirt oder auf dem Spann des Fusses wie in den Figg. 1 und 2, und noch seltener einen Furunkel oder ein eiteriges Geschwür mit violetten Rändern und ichorösem Inhalt: aber man bemerkt keine vermittelnden Alterationen zwischen den Hautläsionen und dem Bubo.

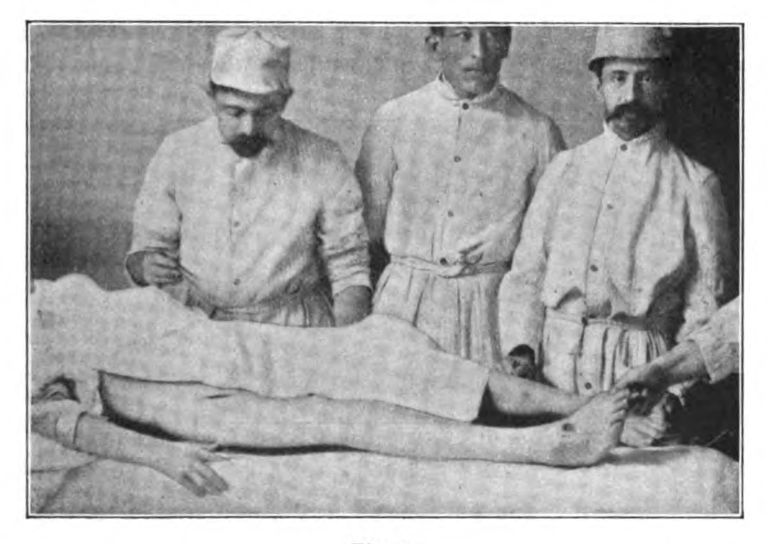


Fig. 2.

In sehr seltenen Fällen kann auch eine Entzündung der Lymphgefässe auftreten, jedoch immer in chronischen Pestformen und wenn verspätete Hautlocalisationen vorkommen, und im Allgemeinen tritt dann das Eindringen anderer pyogener Keime (Staphylokokken und Streptokokken) auf, die ihre pathogene Wirkung derjenigen des Pestbacillus zugesellen. Jedoch auch in diesen Fällen geht der pestösen Lymphangioitis immer der charakteristische Bubo voraus, und sie beschränkt sich auf kurze Strecken der Lymphgefässe, die wie knotige und sehr schmerzhafte Schnüre erscheinen, und niemals nimmt sie die Merkmale der gewöhnlichen von pyogenen Keimen verursachten Lymphangioitis an, wie z. B. bei der Phlegmone.

Die pestöse Lymphangioitis ist nicht nur sehr selten, sondern auch immer secundär und zeigt sich in Pestfällen mit langsamem Verlauf, wenn die Initialperiode schon vorüber und die Diagnose schon mit Sicherheit für alle anderen Symptome festgestellt ist.

Wir brauchen uns ebenfalls nicht zu beschäftigen mit all' den Lymphdrüsenentzündungen mit chronischem Verlauf von Tuberculose, Syphilis, Rotz herrührend, und mit den von Malaria oder anderen Infectionen abhängigen Degenerationen, da sie klar definirte eigene Merkmale in der Pathologie und in der Klinik haben und sicher nicht mit dem Pestbubo verwechselt werden können.

Die beiden Infectionen, die in gewissen Grenzen die Aufmerksamkeit des praktischen Arztes auf sich lenken müssen bei einer Differentialdiagnose der Bubonenpest, sind die acute gewöhnliche Lymphdrüsen-

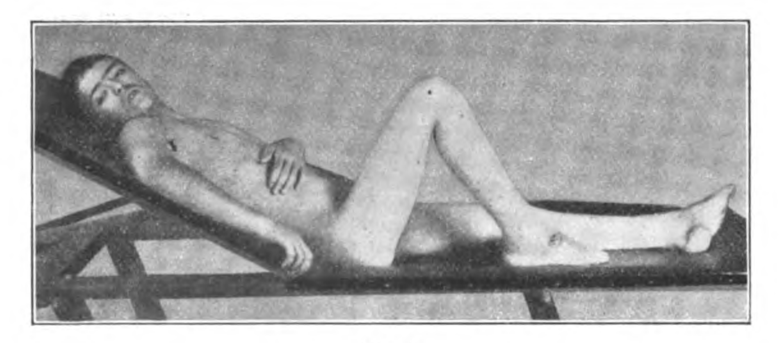


Fig. 3.

entzündung (Abscess) meistens von gewöhnlichen pyogenen Keimen verursacht, und die venerische Lymphdrüsenentzündung, besonders wenn der Bubo inguinal oder crural ist.

In dem einen und dem anderen Falle kann eine primäre Läsion der Harn- und Geschlechtswege bestehen, die es uns möglich macht, diagnostische Fehler zu vermeiden: aber die wichtigsten Symptome, welche die Pest von jenen beiden Infectionen unterscheiden, und die vor allem vom Kliniker berücksichtigt werden müssen, beziehen sich auf die ersten Symptome und die Entwickelung des Bubos, auf den localen Schmerz, den Gang der Temperatur und die Symptome der allgemeinen Intoxication, wie Tachycardie und Delirium.

In allen anderen acuten Entzündungen der Lymphdrüsen geht die Anschwellung dem Fieber voraus, das nach und nach zunimmt mit der Bildung des Pus an der kranken Stelle: die charakteristischen Symptome

des Entzündungsprocesses gehen immer dem Fieberanfall voraus, und gewöhnlich findet unmittelbare Theilnahme der die Lymphdrüsenplejade umgebenden Gewebe statt. Die Bubonenpest dagegen fängt mit mehr oder weniger hohem Fieber an, begleitet von einem in dem Punkte, wo später die Schwellung der Drüsen erscheint, localisirten Schmerz. Das Fieber, dem ein starker Kopfschmerz vorausgeht, erreicht rasch 39 bis 40° C., der stechende locale Schmerz wird immer stärker, während die Lymphdrüsen nur etwas infiltrirt erscheinen; diese Vorbereitungsperiode dauert gewöhnlich einen Tag.

In der Folge schreitet die progressive Entwickelung der Schwellung der Drüsen fort bis zur Bildung des wirklichen Bubos, der gewöhnlich am 4. bis 5. Tage der Infection die Grösse eines Hühnereies nicht überschreitet und dann stationär bleibt, schmerzhaft, hart, immer ohne Fluctuation, isolirt von den weichen umgebenden Geweben und ohne irgend welche Theilnahme der Haut, die über der Geschwulst beweglich und vollkommen normal erscheint. Man bemerkt local weder Hyperämie noch Zunahme an Hitze.

Die Temperatur bleibt immer hoch: 39 bis 40° C. und mehr, die höchstens um einen Grad abnimmt innerhalb 24 Stunden, gewöhnlich des Morgens.

Am 2. bis 3. Tage mit der fortschreitenden Zunahme des Bubos fangen die Symptome einer allgemeinen Intoxication an zu erscheinen mit Stupor, Delirium, das sehr viel Analogie mit der Trunkenheit hat, Tachycardie und allgemeiner Schwäche. Die Zunge ist belegt, mit rothvioletten Rändern, der Athem übelriechend, die Conjunctiven stark hyperämisch.

Auch wenn eine gutartige Krisis stattfindet, charakterisirt durch rasche Abnahme des Fiebers mit nachfolgender Heilung, bestehen die allgemeinen nervösen Phänomene, und besonders das Delirium und die Tachycardie, manchmal noch mehrere Tage fort, während die Temperatur normal wird.

Das hat seinen Grund darin, dass, während durch die directe Action der Leukocyten der infective Process aufgehalten wird mit der Zerstörung der Pestbacillen, doch immer im primitiven Herd (Initialbubo) eine Menge von toxischen Producten bleibt, die nicht leicht aus dem Organismus entfernt werden können, und die absorbirt fortfahren, die charakteristischen toxischen Symptome der pestösen Infection hervorzurufen. In schwachen Individuen kann die langsame Wirkung der im Bubo vorhandenen Toxine eine pestöse Kachexie verursachen mit tödtlichem Ausgange, wenn nicht für eine rationelle Kur durch zeitige Ausscheidung des Bubo gesorgt wird.

Die Symptome der Bubonenpest haben so augenscheinliche Unterscheidungsmerkmale, dass eine Verwechselung mit anderen acuten Lymphdrüsenentzündungen nicht zulässig ist; auch wenn der Pestbubo cervical ist, in Folge von pestöser Mundinfection, kann die Diagnose nicht zweifelhaft sein, wenn man sich den klinischen Verlauf der Krankheit in ihrem Anfange vergegenwärtigt, den wir wie folgt zusammenfassen können:

1. Fieber mit stechendem Schmerze, localisirt in irgend einer Drüsenplejade (inguinal, axillar oder cervical) und leichte Schwellung der entsprechenden Lymphdrüsen.

2. Progressive und rasche Schwellung der Lymphdrüsen bis zur Bildung einer einzigen harten, sehr schmerzhaften, scharf abgegrenzten, auf den tiefliegenden Geweben und unter der Haut beweglichen Geschwulst.

3. Schwere Symptome von allgemeiner Intoxication (Tachycardie, Delirium, Stupor, Adynamie), die nicht im Verhältniss stehen zur Entität der localen Läsion, und die nach und nach zunehmen bis zum Tode, wenn nicht eine günstige Krisis stattfindet.

4. Im Pestbubo findet während der Periode der acuten Infection keine Eiterung statt. Nur sehr viel später und in vorgeschrittener Reconvalescenz bemerkt man eine Erweichung der Geschwulst mit Adhäsion der Haut und eventueller spontaner Oeffnung. Aber im Allgemeinen ist der Process spontaner Heilung sehr langsam und geht durch Absorption der Geschwulst vor sich. In ausnahmsweise seltenen Fällen, in denen das Eindringen anderer mit dem Pestbacillus vereinigter Bakterien vorkommt, besonders des pyogenen Streptococcus, können im Anfange die localen Symptome in gewisser Weise verwechselt werden mit der gewöhnlichen Lymphdrüsenentzündung, aber immer findet eine viel accentuirtere Schwellung der Lymphdrüsen der Region statt (Bubo), und die allgemeinen Symptome sind auch ohne Vergleich ernster.

5. Die Störungen des Circulationsapparates und besonders die Tachycardie und die folgende Dilatation des rechten Herzens sind constante Symptome der Pestinfection. Auch in sehr leichten Fällen mit den einfachsten Manifestationen, wie der Pestfurunkel, begleitet von einer ephämeren Schwellung der Lymphdrüsen und von Fieber, das 38° C. nicht überschreitet, ist die Geschwindigkeit des Pulses so augenscheinlich, dass sie sofort die Aufmerksamkeit des Arztes auf sich zieht, als ob ein mitwirkendes Herzleiden existirte. Die Störungen des Circulationssystems sind manchmal so ernster Art, dass sie den fast blitzartigen Tod des Kranken veranlassen, während die localen Läsionen der Krankheit eine

günstige Prognose stellen lassen. Auch in vorgeschrittener Reconvalescenz, besonders wenn noch Eiterungsherde existiren, können die Alterationen des Pulses für lange Zeit fortfahren. Ich erinnere mich an den Fall eines im Hospital Paula Candido in Jurujuba behandelten Knaben, der noch einen Monat nach der Genesung Aussetzen des Pulses zeigte.

Wie wir bei der Besprechung der Pathogenie der Pest sehen werden, bilden die Störungen des Circulationsapparates die am meisten charakteristische Kundgebung der Wirkung des pestösen Giftes im thierischen Organismus.

Wenn wir uns diese Symptome vergegenwärtigen zusammen mit den anderen wichtigen Kenntnissen, die wir der Anamnesis entnehmen werden, können wir mit Sicherheit die klinische Diagnose der Bubonenpest feststellen und mit der grössten Beschleunigung die von dem Falle erforderte Kur anwenden. Aber wir dürfen nicht vergessen, dass die neuen Errungenschaften der Mikroskopie und Bakteriologie dazu beigetragen haben, die Diagnose der Pest zu vervollständigen mittels directer Beobachtung des ätiologischen Agenten der Pestinfection, und deshalb wird der praktische Arzt, besonders in den ersten Fällen die Intervention des Bakteriologen fordern müssen, falls er sich der Diagnose aus den klinischen Symptomen nicht sicher fühlt. Aber auf alle Fälle hat er die Pflicht, nicht erst das Ergebniss der Laboratoriumsforschungen abzuwarten, bevor er für die dringendste Pflege und für die Isolirung des Kranken sorgt.

Septicämische Pest und pestöse Gastroenteritis.

Die Diagnose der anderen klinischen Formen der Pest können keine grösseren Schwierigkeiten bieten, denn gewöhnlich zeigen sich Fälle von pestöser Septicämie oder von Pestpneumonie, wenn in der Localität schon Fälle von Bubonenpest vorgekommen sind und die Gravität der Symptome den klinischen Arzt sofort veranlasst, besondere pestöse Infectionen zu vermuthen.

Die primitive pestöse Septicämie ist ausserordentlich selten, und meiner Erfahrung nach kann ich behaupten, dass sie nicht existirt. Der Septicämie geht immer eine gastro-intestinale Infection oder der Bubo voraus, mag dieser auch sehr klein, fast unbemerkbar sein und mit raschem Verlauf in Individuen mit besonderer Prädisposition.

Die septicämischen Formen zeigen sich besonders wenn der Bubo cervical oder axillar ist, da die Beziehungen unmittelbarer Continuität mit den tiefliegenden Lymphwegen des Mediastinums die Verbreitung der Bacillen im Organismus leichter machen.

Meine Beobachtungen veranlassen mich zu der Behauptung, dass oft auch in den schwersten septicämischen Formen mit raschem Verlauf, noch ehe die Pestbacillen im Blute erscheinen, eine mehr oder weniger augenscheinliche Schwellung irgend einer Drüsenpleiade stattfindet, begleitet von stechendem Schmerz, ein Anzeichen der ersten Localisation der Pestbacillen. In den Autopsieen von an septicämischer Pest Gestorbenen findet man beständig hypertrophische und hämorrhagische Drüsen der Achselhöhle und des Genickes, deren Gewebe von Pestbacillen durchzogen ist. Auch kann man nicht annehmen, dass diese Drüsen eine secundäre Localisation der allgemeinen Infection repräsentiren, weil sie gewöhnlich in beschränkter Zahl und in bestimmten Regionen sind. Vom pathogenen und klinischen Standpunkte aus kann daher kein Unterschied zwischen Bubonenpest und Pestsepticämie bestehen, denn diese ist nur eine letzte Phase der anderen.

Nur in Fällen von Septicämie durch primitive gastro-intestinale Infection haben wir etwas verschiedene klinische Initialsymptome, die mit denen der schwersten intestinalen Mycosis (Milzbrandinfection) verwechselt werden können. Die Temperatur bleibt fast constant auf 39° C., und die anderen Symptome folgen: trockene belegte Zunge mit bläulich rothem Rande, übelriechender Athem, Rhinorrhagie, galliges Erbrechen, grüne und reisartige Diarrhöe, Meläna, Stupor, Delirium, allgemeine Adynamie, Krampf der Wadenmuskeln. In Folge der Verbreitung des Infectionsprocesses von den Lymphwegen der Bauchhöhle aus kann man eine zweiseitige Schwellung der inguinalen und cruralen Lymphdrüsen haben, die jedoch niemals das Volumen eines wirklichen Bubos erreicht.

Dieselben Symptome mit umgekehrtem Verlauf bemerkt man, wenn die pestöse Infection sich von einem cruralen und inguinalen Bubo auf die Bauchhöhle überträgt.

Ich wiederhole, die septicämische Pest existirt nicht als besondere klinische Form, sie ist die letzte Phase einer durch die Haut oder durch die Schleimhäute zugezogenen Infection mit vorhergehendem Bubo, oder sie folgt auf eine gastro-intestinale Infection. Gewöhnlich stellen die Kliniker die Diagnose von septicämischer Pest fest, wenn sie den Kranken in adynamischem Zustande sehen mit sehr schwachem Puls, Hypotermie, Stupor, Delirium, reichlichem Schweiss, während kein Bubo sichtbar wird. Aber diese sehr ernsten Symptome zeigen sich oft in der letzten Periode der Bubonenpest, besonders in Fällen mit multiplen Bubonen, und sind charakteristisch für die durch die Verdauungswege aufgenommene Pest.

Die Diagnose der septicämischen Pest kann man nur mit Hülfe der mikroskopischen und bakteriologischen Untersuchung des Blutes stellen; in den meisten, klinisch für septicämische Formen diagnosticirten

Fällen erfolgt der Tod dagegen durch allgemeine Intoxication noch ehe die Bacillen im Blute gegenwärtig sind.

In Indien, wo die nekroskopischen Beobachtungen relativ gering sind, legte man dem klinischen Studium der gastro-intestinalen Pest wenig Wichtigkeit bei, da man alle schweren Fälle mit der Diagnose der septicämischen Pest verwechselte. Die Symptome der Mycosis haben einen sehr raschen Verlauf, und gewöhnlich befindet sich der Kranke, wenn er in's Hospital gebracht wird, schon fast im Todeskampfe. Aus der nekroskopischen Untersuchung können wir ersehen, dass die schwersten Läsionen in allen Pestfällen, in denen eine Localisation der oberflächlichen Lymphdrüsen fehlt (Bubo), sich im Darmcanal und in den Lymphwegen des Mesenterium und des Mediastinum finden.

Die Beobachtungen Wilms in Canton, diejenigen Bandis und Stagnittas in Oporto, und die von mir in Brasilien studirten Fälle bestätigen, in unbedingtester Weise, dass die pestöse Septicämie niemals primitiv ist, und dass die gewöhnlich als septicämische Formen diagnosticirten Fälle von durch die Verdauungswege aufgenommener Infection herrühren.

Eine atypische Form von intestinaler Pestmycosis mit langsamem Verlauf wurde von Godinho in Santos studirt und als eine septicämische Form beschrieben, da er in den verschiedenen Perioden der Krankheit Pestbacillen im Blute bemerkt hatte. Ihrem Erscheinen im Blute ging beständig eine Zunahme der Temperatur und der Darm- und Magenstörungen voraus. Die allgemeinen Symptome, der Verlauf und die thermische Curve erinnern an den Verlauf einer schweren typhösen Infection. Im beschriebenen Falle dauerte die Krankheit ungefähr drei Monate, worauf die Genesung erfolgte.

Primäre und secundäre Pestpneumonie.

Die classische Form der primären Pestpneumonie hat sehr viel Analogie mit der Influenzapneumonie und ist allgemein bekannt durch ihre ausgesprochenen klinischen Merkmale, durch die heftige Art wie sie ausbricht und durch ihr rasches Ende. Ihr Hauptcharakter ist blitzartig zu sein. Der Kranke stirbt oft an Herzlähmung noch ehe der Arzt die Elemente für eine Diagnose gesammelt hat. Mit Unrecht jedoch nahm man an, dass die Pestpneumonie als primäre Affection ausbrechen könne; während ihr immer eine deutliche Vorbereitungsperiode vorhergeht, charakterisirt durch Tonsillitis oder andere Localisationen des Virus auf den Schleimhäuten der ersten Luftwege und der Luftröhrenäste.

In der Beobachtung des Kranken fällt sogleich der Umstand des sehr hohen Fiebers auf, das immer zwischen 39 bis 41° C. ist, begleitet von sehr ernsten allgemeinen Phänomenen: Athmungsbeschwerde, sehr merkliche Tachycardie, Delirium, Stupor, Adynamie, während die localen Symptome sehr limitirt sind und den rasch tödtlichen Verlauf nicht rechtfertigen können. In den in Alexandria beobachteten Fällen und in anderen von Lutz in S. Paolo studirten war die Infection localisirt in einem kleinen Theile der Lungenspitze einer einzigen Seite, und der Tod erfolgte in wenig mehr als 48 Stunden nach dem Anfang des Fiebers.

Der Speichel in diesen Fällen mit blitzartigem Verlauf ist sehr reichlich, vorwiegend schleimig, manchmal mit Blutstreifen, ausnahmsweise gefolgt von wirklichen Lungenblutungen in der dem Tode vorausgehenden Periode. Der Husten ist niemals ernstlich und kann auch fehlen; die Anstrengung, um den Schleim auszuwerfen, ist eher das Resultat von Erbrechungsanfällen. Die beunruhigendsten Phänomene sind die Athembeklemmung und die Tachycardie, die nicht einmal in den schwersten Formen der Basedow'schen Krankheit ihres Gleichen findet.

Eine andere klinische Form der Pestpneumonie mit langsamem Verlauf wurde in Kalkutta besonders von Hossack studirt und verdient erwähnt zu werden, weil sie viel allgemeiner ist und als Complication auch in anderen klinischen Pestformen hinzutreten kann. Die klinischen Merkmale dieser Form sind sehr verschieden, ihr Ausbruch ist insidiös und nach 5 oder 10 Tagen können die allgemeinen Symptome so leicht und unbestimmt sein, dass sie sich leicht der Beobachtung entziehen. Die Respiration kann wenig verändert sein, manchmal beschleunigt: beim Auscultiren und Klopfen bemerkt man wenig Röcheln und Rasseln und unbedeutende Tonunterschiede. Nach 2 bis 3 Tagen treten die Lungensymptome deutlich auf, und dann bemerkt man einen Pneumonieherd an der Spitze oder an der Base, wo Verdichtung der Lunge und Zunahme des Athmungsgeräusches und wenig knisterndes Rasseln wahrgenommen wird. Der Husten ist leicht, der Auswurf gering, schleimig, manchmal eiterig mit Blutstreifen oder leicht rostig; manchmal fehlt er. Die Sprache und die Intelligenz bleiben immer unversehrt, und wenn Störungen vorkommen, so erscheinen sie zuletzt. Es fehlt der Kopfschmerz, die Augen sind geröthet, die Zunge ist kaum belegt. Der Tod erfolgt am 5. bis 10. Tage, fast immer unerwartet. Die Temperatur wechselt zwischen 38 und 39° mit plötzlicher Ab- und Zunahme.

Im Verlauf dieser klinischen Form treten zwei Thatsachen hervor: der plötzliche Tod und der rasche und schwache Puls, der in dem übrigen Krankheitsbilde keine Erklärung findet, was eine sichere pestöse Infection

anzeigt. Gewöhnlich bemerkt man keine Drüsenschwellungen, sie können sich jedoch gegen das Ende der Krankheit zeigen und sind kaum sichtbar, meistens localisirt unter und über dem Schlüsselbein, Genick und Achselhöhle und erscheinen gewöhnlich zuerst an der Seite, wo die Lungenläsionen am ausgesprochensten sind. Der Ausgang ist wie in der vorhergehenden Form immer tödtlich.

Primitive und secundäre pestöse Haut- und Schleimhautläsionen.

Im Anfang und im Verlauf der Pest, besonders der Bubonenpest, kann man für die Diagnose und für das prognostische Urtheil sehr interessante Haut- und Schleimhautläsionen beobachten. Gewöhnlich sind die primitiven, in der Haut localisirten Pestläsionen sehr selten und erscheinen zusammen mit dem Bubo oder gehen ihm kurz vorher, fast immer vom Kranken unbemerkt. Meistens handelt es sich um eine Papel oder Pustel, oder um ein Bläschen, die sich in einem dem primären Bubo entsprechenden Punkte der Lymphgegend gebildet haben, und man begreift leicht, dass diese Läsion die Eingangspforte der inferirenden Keime darstellt. Diese primären Läsionen bleiben fast immer stationär, auch wenn die Infection fortfährt und sich vom primären Bubo in die tiefen Lymphwege verbreitet. Das Bläschen kann höchstens aufbrechen und sich in ein kleines Geschwür verwandeln mit unregelmässigen Rändern, umgeben von einem violetten Hof, aus dem saniöser Pus austritt. Aber bis im localen Entzündungsprocess keine anderen Keime hinzutreten, bemerkt man weder Oedem noch Lymphangioitis. Die geringe Intensität der primären localen Läsionen pestöser Art contrastirt immer mit der Schwere der allgemeinen Symptome und steht auch nicht im Verhältniss zu den Entzündungserscheinungen, welche sich in den, den primären Bubo bildenden Lymphdrüsen zeigen, so dass man oft fast bewogen ist, sie für zufällig oder secundär zu halten.

Sehr viel seltener beginnt die Pest mit einem Furunkel oder mit dem Karbunkel, mit Unrecht von einigen Forschern als specifische, pestöse Manifestationen betrachtet, während sich beständig ergiebt, dass sie von der pathogenen Wirkung der gewöhnlichen, dem Pestbacillus zugesellten pyogenen Keime herrühren. Der Pestfurunkel unterscheidet sich vom gewöhnlichen durch die dunkelviolette Farbe und den ichorösen Inhalt.

Der Pestkarbunkel beginnt mit intermediären Merkmalen zwischen dem gewöhnlichen Anthrax und der Brandbeule. Im centralsten Punkte bemerkt man einen nekrotischen, vertieften Schorf von dunkelvioletter Farbe, umgeben von kleinen Bläschen und rings herum eine breite, hpperämische Zone mit ausgebreitetem Oedem.

Was die Frequenz der primitiven pestösen Hautläsionen anbetrifft, die in 450 im Hospital Paula Candido in Rio Janeiro aufgenommenen Kranken beobachtet wurden, ergab sich: Pestanthrax 5 Fälle, Furunkel 9, Bläschen 10, Papeln oder Pusteln 17. In allen Fällen waren die Läsionen einzig, und in bestimmten, dem primären Bubo entsprechenden Regionen localisirt. Dieses Merkmal hat grossen Werth, um die primären Läsionen von den secundären zu unterscheiden, die in vorgeschrittener Periode der Krankheit erscheinen, wenn die Keime in den Circulationstrom eingedrungen und im ganzen Organismus verbreitet sind.

Die secundären pestösen Hautmanifestationen haben also allgemeinen Charakter und bestehen manchmal in Eruptionen von Furunkeln, oder in Petechien, oder in Papel- oder Pustelausschlag, besonders verbreitet an den unteren Gliedmaassen und auf dem Rumpf, seltener auf dem Gesichte und auf den Armen (Fig. 3). Die dem Nesselausschlag ähnlichen Papeln sind von violetter Färbung und manchmal verwandeln sie sich in Bläschen und in Brandgeschwüre. Die Form von pestösem Ausschlag ist häufiger bei den Weissen.

Bei farbigen Individuen bemerkt man vorzugsweise einen pustelartigen, der Varicella ähnlichen Ausschlag. Das Erscheinen des Ausschlages ist fast immer von verhängnissvoller Prognose: er bricht gewöhnlich im letzten Stadium der Bubonenpest aus und zeigt sich oft zusammen mit ernsteren Läsionen der tiefen Gewebe (eiterige Infiltration der Muskelhüllen, Periostitis u. s. w.).

In einigen Fällen von primären Axillarbubonen wurde eine ödematöse Anschwellung beobachtet, umschrieben in einem Punkte der Rumpfwand auf der Seite des Bubos, während eine Läsion der Haut fehlte, welche nur stark hyperämisch erschien. Diese primäre pestöse Läsion, die mit den Merkmalen des Erysipels beginnt, ist ausserordentlich selten und wird von der Gegenwart des dem Pestbacillus zugesellten Streptococcus verursacht.

Die zugänglichsten Schleimhäute können der Sitz von primären pestösen Läsionen sein. In sechs von mir beobachteten Fällen hatte sich die Infection kundgegeben mit einem von einer Balano-postitis und pestösen Uretritis hervorgerufenen Leistenbubo. Die pestöse Uretritis und Gonorrhöe beschränken sich auf die äusseren Theile und verursachen keine sehr schweren localen Symptome und können unbeachtet bleiben, während die Aufmerksamkeit des Kranken und des Arztes von der Entwickelung des Leistenbubos angezogen wird. Dasselbe kann man von dem pestösen Schnupfen und der Pesttonsillitis sagen, die sich nicht durch besondere klinische Symptome unterscheiden; sie gehen gewöhnlich den bronchialen und Lungenerkrankungen voraus. In Brasilien war die primäre Pesttonsillitis ziemlich häufig bei Kindern, fast immer begleitet von cervicalen,

subauricularen und submaxillaren Bubonen. Bei 450 im Hospital Paula Candito aufgenommenen Kranken wurden 62 Fälle von pestöser Pharyngitis beobachtet, besonders bei Kindern.

Die pestöse Conjunctivitis und ihre Complicationen, wie die pustulöse und parenchymatöse Keratitis, Irido cyclitis, Hypopion, sind immer secundär und treten in Fällen mit langsamem Verlauf auf, wenn schon andere Localisationen der Haut und Schleimhäute vorhanden sind.

Fieber und Störungen des Circulationssystems und der Respiration.

Beim Studium der klinischen Formen der Pest verdienen besondere Beachtung der Gang der Temperatur und die Störungen des Circulationssystems und der Respiration, da sie eng verbunden sind mit der Action der vom Pestbacillus im Organismus bereiteten toxischen Producte, wie wir in der Folge bei der Behandlung der Pathogenie sehen werden.

Die primären Hautmanifestationen der Pest am Eingangspunkte sind nie von Zunahme der Temperatur begleitet, ausgenommen, wenn sich ein Furunkel oder Anthrax bildet, durch das Hinzutreten der gewöhnlichen pyogenen Keime. So lange die primären pestösen Läsionen an der Haut localisirt sind, bleiben sie fast unbeachtet und geben zu keinen allgemeinen, merkbaren Symptomen Veranlassung. In verschiedenen, von Pest inficirten Localitäten habe ich 28 Fälle von pestösen Blattern oder Furunkeln beobachten können, die auf dem Wege spontaner Heilung waren, in Individuen, die nicht die geringste Störung bemerkt hatten. Das typische Pestfieber erscheint nur, wenn die Infection die Lymphdrüsen oder andere Organe durch die Luft- oder gastro-intestinalen Wege angreift und hier besondere anatomische Veränderungen erzeugt.

In den typischen Fällen bubonischer Form unterscheidet man klar eine initiale Fieberperiode mit vorhergehendem Schüttelfrost, in der die Temperatur rasch auf 39 bis 40° C. steigt und mit kleinen und kurzen Remissionen in diesen Grenzen 3 bis 6 Tage bleibt: dies ist die Periode für die Bildung des primären Bubo. Darauf fällt das Fieber durch Krisis, und in den gutartigen Fällen wird die Temperatur entweder wieder normal oder steigt von Neuem mit leichten Schwankungen bis zu 38° C., bis der Bubo definitiv in Heilung übergeht durch Absorption oder Suppuration. Wenn im Eiterungprocess des Bubos die gewöhnlichen pyogenen Keime hinzutreten, steigt das Fieber von Neuem und zeigt tägliche, sehr accentuirte Schwankungen von zwei bis drei auch mehr Graden, und es hört vollkommen auf mit dem Aufbruch des Bubos. Die spontane Suppuration des Pestbubos, wenn er die Phase der Nekrose erreicht hat, und

eine Erweichung der Masse und die Aussonderung des Inhaltes als fremder Körper ohne Anwesenheit pyogener Bakterien eintritt, verläuft ohne Fieber und ist der gewöhnliche Ausgang der leichten Bubonenpest.

In schweren Fällen jedoch, wenn der Infectionsprocess fortfährt sich über andere Lymphplejaden auszubreiten, steigt die Temperatur nach einer Pause von 12 bis 48 Stunden wieder auf 39 bis 40° C., und es beginnt die zweite Periode, die gewöhnlich mit dem Tode oder Kachexie, oder mit mühsamer und verzögerter Genesung nach 10 bis 12 Krankheitstagen endet.

Die zweite Periode, die wir als die septicämische bezeichnen könnten, denn sie zeichnet den Uebergang der Infection vom oberflächlichen Lymphsystem (primärer Bubo) zum tiefliegenden und zum kreisenden Blute, ist charakterisirt durch eine thermische Curve mit grossen, täglichen Schwankungen mit sprungweisem Steigen und Fallen in directer Beziehung zur Bildung neuer Pestherde, bis sie wieder normal wird durch Lysis, oder es tritt Hypothermie und Colaps ein. Wenn im Infectionsprocess die gewöhnlichen Eiterungskeime, besonders der pyogene Streptococcus oder der Diplococcus, sich dem Pestbacillus zugesellen, bietet die thermische Curve bemerkenswerthe, regelmässige Schwankungen mit einem, der typhösen Infection ähnlichen Verlauf. Dasselbe kommt in der gastrointestinalen Pest mit langsamem Verlauf vor, in der sich ein oder mehrere eiternde mesenteriale Bubonen bilden.

In der acuten pestösen Gastro-Enteritis tritt nach kurzer Fieberperiode der Colaps ein, und die Temperatur sinkt und bleibt unter der normalen bis zum Tode. In den primären Pneumonieen und in den sogenannten septicämischen Formen bleibt das Fieber nach einer kurzen Remission immer sehr hoch, um 39 bis 40° C. und mehr, und nur in der Periode des Todeskampfes zeigt sich in einigen Fällen eine Colapstemperatur. Es ist bemerkenswerth, dass auch in diesen Pestformen mit raschem Verlauf die thermische Curve constant eine sehr accentuirte Pause bietet, welche den Gang der Krankheit in zwei Perioden theilt: eine Initialperiode mit continuirlichem und subcontinuirlichem Fieber und eine zweite durch ausgesprochene Remissionen charakterisirt, die von wenig praktischen Beobachtern für ein augenscheinliches Zeichen der mehr oder weniger günstigen Wirkung einiger Medicamente, das antipestöse Serum nicht ausgenommen, gehalten werden, während es sich um ein normales Verhalten der thermischen Curven der Pest handelt. In der Pest ist die Thatsache bemerkenswerth, dass der Fieberanfall nie von Schüttelfrost begleitet ist, wie es bei allen anderen Infectionen von pyogenen Keimen der Fall ist, und nicht mit Schweiss aufhört. Wenn diese Symptome erscheinen, kann man sicher sein, dass die Infection durch die Gegenwart anderer Keime,

gewöhnlich des pyogenen Streptococcus, complicirt ist. Die Störungen des Circulationsapparates sind so charakteristisch und constant, dass sie das Hauptsymptom für die Diagnose auch in den leichtesten Anfangsformen bilden.

Wie ich schon im Anfang erwähnt habe, zeigt sich der Puls ausserordentlich beschleunigt, mit 120 bis 130 Pulsationen unabhängig vom Fieber, und in den ersten Tagen der Krankheit erhält er sich kräftig gross und elastisch. Wenn in der Folge die Phänomene der allgemeinen Intoxication sich accentuiren, nimmt die Frequenz zu, aber die Welle wird immer flacher, bis die sphygmographische Curve fast wie eine gerade Linie erscheint, wo die Hebung der sehr kleinen Wellen kaum bemerkt wird. Den dicroten Puls bemerkt man oft in den Fällen mit sehr raschem Verlauf, und besonders in der ersten Periode der septicämischen Formen gastro-intestinalen Ursprungs und in den primären Pneumonieen.

Der Gegensatz zwischen dem Gang der thermischen Curve und dem Puls tritt noch deutlicher hervor beim Fortschreiten der Krankheit, denn im Zusammenhang mit den Colapstemperaturen unter 36° C. beobachtet man eine immer steigende Zunahme der Herzpulsationen bis zu 160 bis 180 und mehr.

Die Frequenz des Pulses um 120 kann lange Zeit in der Reconvalescenz fortdauern, auch mehr als einen Monat nach Aufhören des Fiebers, bis der durch den Bubo dargestellte locale Herd der Intoxication vollständig absorbirt ist. Der sofortige chirurgische Eingriff mit der totalen Ausscheidung der inficirten Drüsen versetzt den Puls sofort wieder in normalen Zustand, und das beweist die Nothwendigkeit der Operation als einziges Mittel, um die von den Bacillen im primitiven Sitze der Infection bereiteten Toxine zu entfernen, da die curative Wirkung des antipestösen Serums sich als erfolglos ergiebt, weil es fast ohne Antitoxine ist.

Die schwersten Störungen des Circulationsapparates bis zur Herzparalyse zeigen sich, wenn in den nekrotischen Herden des primären Bubo eine Degeneration der Pestbacillen stattfindet, deren Protoplasma wie dialysirt durch die Bacterienmembran erscheint. In den mikroskopischen Präparaten der Lymphe bemerkt man dann deutliche bipolare Bakterienformen und andere degenerirte in Scheiben-, Ring- oder Sporenform (die Bläschen- und Siegelringformen von Albrecht und Ghon) und Reste von Bakterien in Auflösung, die nicht oder fast nicht in den Färbesubstanzen gefärbt werden.

Wir werden in der Folge sehen, wie aus den Experimenten Lustig's und Galeotti's mit dem, den Bakterienkörpern entzogenen Gifte und aus den meinigen mit dem filtrirten Safte des Bubos und pestöser Organe

sich als bewiesen ergiebt, dass die Intoxication bei der Pest fast ausschliesslich auf das Circulationssystem wirkt, und dass auch die allgemeinen nervösen Störungen (Delirium, Stupor) von der gestörten Blutcirculation abhängen. Besonders in den pneumonischen und Bubonenformen (multiple Bubonen) tritt der Tod durch Herzlähmung und Paralysis vaso-motoria ein, noch ehe die localen oder metastatischen Läsionen derartig sind, dass sie das Leben des Kranken in Gefahr bringen.

Es ist ein Irrthum, zu glauben, dass die Läsion im Herzen sitzt: es handelt sich nicht um Herzschwäche in Folge von Degeneration des Herzmuskels, denn es ist schwer, in den Autopsieen Veränderungen des Herzens zu bemerken. Nach Sticker, der sich besonders mit der Mechanik des Herzens in der Pestinfection beschäftigt hat, arbeitet das Herz regelmässig, nur mit grösserer Geschwindigkeit und Kraft, so dass die Achseladern und die Carotis noch schlagen können, während der Pulsus radialis erloschen ist und die Extremitäten schon kalt sind; aber es pumpt in träge Gefässe, welche das Blut nicht mehr in Pression erhalten und die Blutwellen nicht mehr vorwärts treiben. Es handelte sich um Paralysis vaso-motoria, die besonders auf die Capillar-Innervation wirkt. Die Herzparalyse ist secundär und kein klinisches Symptom spricht für eine directe und primäre Läsion oder für Herzschwäche.

Wie schon gesagt, wenn es sich um Bubonenpest handelt, kann der erfahrene Kliniker in der Diagnose der verschiedenen klinischen Formen der Pest nicht fehlgehen, auch ohne die Mithülfe der mikroskopischen Untersuchung, um so weniger, wenn in dem Orte schon sicher festgestellte Fälle von Bubonenpest vorgekommen sind. Aber da wir Mittel besitzen, um die Diagnose in absoluter Weise festzustellen, ist es immer nützlich, das Urtheil des Bakteriologen zu fordern, um jeden Zweifel zu heben, um so mehr in den Fällen mit so raschem tödtlichen Verlauf, in denen der Ernst der Symptome oft den praktischen Arzt hindern kann, rechtzeitig ein präcises Urtheil zu fällen, indem er den Fall einfach als verdächtig betrachtet. Auch darf sich der Arzt nicht darauf beschränken, die Hülfe des Bakteriologen zu fordern in sehr schweren Fällen und in ohne Pflege erfolgten Todesfällen, sondern in Ausnahmeperioden, wenn die öffentliche Gesundheit von wenig bekannten Krankheiten bedroht wird, ist es nicht nur Pflicht des Arztes, sondern ein Act von Klugheit und hoher Bildung, den Beistand desjenigen zu fordern, der die Pflicht hat, der Entwickelung der Wissenschaft zu folgen, um ein Gehülfe des praktischen Arztes zu sein im Studium der Krankheiten und der Cur- und prophylaktischen Mittel.

Mikroskopische Untersuchung.

Die mikroskopische und bakteriologische Diagnose der Pest besteht in dem Nachweis und der Identificirung des fast gleichzeitig von Kitasato und Yersin entdeckten Bacillus, der den ätiologischen Agenten dieser Infection darstellt.

Der Pestbacillus ist leicht oval oder rund in den jungen Formen (Coccobacillus), und wenn er vollkommen entwickelt ist, hat er deutlich die Form von Stäbchen mit abgerundeten Extremitäten. Er ist unbeweglich und färbt sich nicht nach der Gram'schen Methode.

Die in Canton von Kitasato, in Oporto von Yorge, Bandi und Stagnitta beobachteten, leicht beweglichen Pestbacillen müssen als seltene Varietäten des typischen Pestbacillus Yersin angesehen werden.

Das Merkmal, das dazu dient, den Pestbacillus innerhalb der Gewebe, besonders im Bubo zu unterscheiden, besteht in der besonderen Reaction seines Protoplasma unter der Wirkung der basischen Färbesubstanzen, besonders des Gentianaviolett und des Fuchsin. Die ausgewachsenen Pestbacillen innerhalb der Gewebe färben sich nicht gleichmässig und haben einen mehr oder weniger grossen, klaren, centralen Raum, der manchmal das Ansehen von Sporen oder eines Vacuums annimmt. Kein anderer, für den Menschen pathogener Keim hat in der Färbung diesen Charakter, ausgenommen der Diplococcus, der, wie wir in der Folge sehen werden, leicht durch andere Merkmale differenzirt werden kann. Das Untersuchungsmaterial wird aus dem Bubo, aus dem Blute, aus den Excreten und Secreten des Kranken oder aus der Leiche gesammelt.

In den Formen von Bubonenpest aspirirt man mit einer sterilen Hohlnadelsyringe von grossem Caliber (0·5 ^{mm}) einige Tropfen Lymphe aus dem Bubo, den man drückt, um den Austritt des Materials zu erleichtern, das gewöhnlich aus einer serös-blutigen Flüssigkeit mit Stückchen nekrotischen Gewebes der Lymphdrüsen besteht. Dieses Material dient für die mikroskopischen Präpatate und für die weiteren bakteriologischen Forschungen.

In alle für die Diagnose der Pest nöthigen Operationen habe ich versucht, nützliche Modificationen einzuführen, um das Resultat sicherer und rascher zu machen. Für die mikroskopische Untersuchung rathe ich die folgende Methode:

1. Man stelle das Präparat auf dem Objectträger her, indem man das Material in sehr dünner Schicht ausbreitet; ist es coagulirt, verdünnt man es mit einem Tropfen destillirten Wassers.

2. Man trockne es hoch über der Flamme bei schwacher Hitze.

3. Man fixire für 3 bis 10 Minuten in der Flüssigkeit Roux (absoluter Alkohol und Aether zu gleichen Theilen) und trockne.

4. Färbung während weniger Secunden mit einer schwach carbolsäurehaltigen Lösung von Gentianaviolett oder Fuchsin. [1]

5. Reichliche Waschung mit destillirtem Wasser.

6. Trocknen und Einlegen in Balsam.

Mit dieser Methode erhält man sehr demonstrative Präparate und erzielt in bester Weise augenscheinlich alle Eigenthümlichkeiten des Gewebes und die morphologischen Merkmale des Pestbacillus, d. h. die zweipolige Form mit klarem Mittelpunkt (Vacuolo).

Wenn das Präparat gut gemacht ist, genügt die mikroskopische Untersuchung, um die Diagnose der Bubonenpest festzustellen, denn kein anderer acuter Entzündungsprocess der Lymphdrüsen wird begleitet von Bacillen mit den Merkmalen derjenigen der Pest.

Wenn der Bubo noch in der Initialperiode ist (2. oder 3. Tag der Krankheit), können die ausgewachsenen Bacillen mit den angegebenen morphologischen Merkmalen noch sehr selten sein, während die Formen von Coccobacillen fast gleichmässig gefärbt in der ganzen Masse vorwiegen, aber es ist immer möglich, auch sehr charakteristische Bacillen zu finden, und nur auf Grund der Anwesenheit dieser können wir die Diagnose der Pest aus der einfachen mikroskopischen Beobachtung feststellen, obgleich auch die jungen Formen des Pestbacillus nicht mit anderen, eventuell in der Lymphe des Bubos gegenwärtigen Keimen verwechselt werden können (Taf. I, Fig. 6).

In vorgeschrittener Periode der Krankheit, wenn der centrale Theil der Drüse schon in eine Masse nekrotischen Gewebes verwandelt ist, bemerkt man in der Lymphe der Bubonen eine ausserordentliche Menge von Bacillen mit sehr evidentem Vacuum, das um so grösser ist, je ausgebildeter der Bubo ist und je schwerer im Kranken die Symptome der Intoxication sind (Taf. I, Fig. 7).

Aus der einfachen mikroskopischen Untersuchung ist also nicht nur die absolute Sicherheit der Diagnose der Pest möglich, sondern wir können auch aus der Quantität und morphologischen Qualität der Bacillen die Schwere der Infection und der Prognose beurtheilen.

---

[1] Mutterlösung:

Aqua dest.	100 Theile
Krystallisirte Carbolsäure	2 „
Gesätt. alkoh. Lös. v. Gentianaviolett od. Fuchsin	10 „

20 bis 30 Tropfen dieser Lösung in 30 ccm Aqua dest. sind für das Färbebad der Präparate genügend. Um sehr klare Färbungen zu erhalten, muss man die Farbe für einige Secunden agiren lassen und die Farbelösung oft erneuern.

Ich habe gesagt, dass keine andere Krankheit der Lymphdrüsen die Merkmale des Pestbubos annimmt, und dass man in anderen Infectionen keine den Pestbacillen ähnliche Bacillen vorfindet. Diese Behauptung bedarf jedoch einiger Erklärung. Im Pestbubo können wir eventuell mit dem Bacillus Kitasato-Yersin andere Keime vereinigt finden, wie die pyogenen Mikrokokken, den Streptococcus, den Diplococcus Fraenkel, seltener den B. pyocyaneus, auch verschiedene Proteusarten, wenn Stellen offener Eiterung vorhanden sind. Diese mit dem Pestbacillus zusammen in die Haut eingedrungenen Bakterien finden sich jedoch immer in geringer Zahl im Bubo, wo der Pestbacillus absolut vorherrscht, und auch in der mikroskopischen Untersuchung können sie Irrthümer in der Diagnose nicht veranlassen, wenn der Untersucher in mikroskopischen und bakteriologischen Arbeiten geübt ist. Mit der einfachen mikroskopischen Untersuchung kann man die dem Pestbacillus eventuell beigefügten Bakterien nicht identificiren, sei es ihrer geringen Zahl wegen, sei es, weil eine nur auf die morphologischen Merkmale basirte Diagnose derselben nicht möglich ist; wir können jedoch behaupten, dass es sich um vom Pestbacillus verschiedene Keime handelt, da die dem Pestbacillus eigenen, morphologischen Merkmale als specifisch betrachtet werden müssen, wenn wir mikroskopische Präparate der vom Bubo herrührenden Lymphe untersuchen. Die dem venerischen Bubo entnommene Lymphe, wenn er noch nicht in der Eiterungsperiode ist, zeigt mit dem Pestbubo identische, makroskopische Merkmale; aber bei der mikroskopischen Untersuchung bemerkt man entweder gar keine Keime irgend welcher Art, oder zusammen mit den an Zahl vorwiegenden, gewöhnlichen Bakterien der Eiterung kann man auch den Bacillus Ducrey antreffen, der nicht mit dem Pestbacillus verwechselt werden kann, da er immer sehr selten ist, und auch seiner sehr verschiedenen morphologischen Merkmale wegen, denn er hat bedeutend grössere Dimensionen und das Protoplasma gleichmässig gefärbt, und auch in den jungen Initialformen bemerkt man deutlich die Bacillusform.

Das einzige Bacterium, das bei der mikroskopischen Untersuchung der Lymphe des Pestbubos manchmal einigen Zweifel hervorrufen könnte, ist der Diplococcus, da er gewöhnlich zu zweien in einer Kapsel vereinigt ist und bis zu einem gewissen Punkte ein Vacuum wie der Pestbacillus zeigen kann. Aber der Diplococcus, wie die anderen gewöhnlichen Pyogenes, dringt in den Pestbubo als zufälliger, dem Pestbacillus zugesellter Keim ein und trägt nicht direct dazu bei, den vorwiegenden Charakter der Infection zu bestimmen, er findet sich immer in sehr geringer Zahl, und wenn das Präparat sorgfältig gemacht ist, können sehr charakteristische Pestbacillen nicht fehlen, so dass man sicheres Urtheil über die specifische Natur des Bubo bilden kann.

Wie wir sehen, gewinnt die mikroskopische Untersuchung die grösste Wichtigkeit in der Diagnose der Bubonenpest und bietet die besten Bedingungen für die Ansprüche der praktischen Medicin wegen der Leichtigkeit, Schnelligkeit und Sicherheit des Urtheils.

Diese minutiösen Differenzialbemerkungen dürfen nicht für übertrieben gehalten werden, denn in den leichten Formen und in den chronischen Manifestationen nimmt die Pest manchmal so dunkle und insidiöse klinische Merkmale an, dass die Sicherheit der Diagnose sehr schwer wird, während die anzuwendenden sanitären Maassregeln ein rasches und geeignetes Urtheil verlangen.

Ich stimme vollkommen überein mit Frosch und Kossel, bei der Untersuchung von aus infecten Localitäten kommenden Individuen die grösste Aufmerksamkeit allen geschwollenen Lymphdrüsen zuzuwenden, auch wenn das Allgemeinbefinden jeden Verdacht bezüglich Pest ausschliesst.

Mit denselben, eben aus einander gesetzten Kriterien können wir die Untersuchung jeden anderen Materials ausführen, das von zweifelhaften oder verdächtigen Pestfällen in ihren verschiedenen klinischen Formen herrührt, aber in diesen Fällen kann die einfache mikroskopische Untersuchung nicht immer positive und sichere Resultate geben, und man muss sie vervollständigen mit der bakteriologischen Untersuchung.

In der pestösen Gastro-Enteritis giebt die Untersuchung des Erbrochnen und der diarrhöeartigen Entleerungen immer positive Resultate und man bemerkt darin zahlreiche specifische Bacillen, meistens in Zooglöa vereinigt, an den Zellen des Epithels anhaftend, und in den Schleimflocken und auch isolirt in Ketten, wie man sie in flüssigen Culturmitteln beobachtet. Es giebt Fälle, in denen der Inhalt des Magens und die weisslichen oder grünlichen Entleerungen fast eine reine Cultur des Pestbacillus ergeben, und auf alle Fälle ist die Gegenwart der anderen gewöhnlichen Bakterien des Magendarmcanals niemals derartig, dass sie die Möglichkeit der mikroskopischen Diagnose compromittiren könnte.

In der septicämischen Pest gastro-intestinalen Ursprungs findet eine Schwellung der inguinal-cruralen Lymphdrüsen statt mittels Diffusion des Processes von den Lymphdrüsen der Bauchhöhle aus. Wenn man diese geschwollenen Drüsen, die jedoch nie die Dimensionen eines wirklichen Bubos erreichen, ansticht, so kann man in der Lymphe Pestbacillen beobachten, noch ehe diese im Blute vorhanden sind.

In den sogenannten septicämischen Formen ist die Diagnose unter Beihülfe des Mikroskopes ebenso leicht, denn entweder sind sie die Folge einer Infection, die sich im Anfang mit einem Bubo gezeigt hat, oder sie sind gastro-intestinalen Ursprungs (Wilm). In dem einen wie dem

anderen Falle haben wir die Möglichkeit, unter den besten Verhältnissen das Untersuchungsmaterial zu sammeln, um die Diagnose sicher zu stellen.

Die Untersuchung des Blutes ist durchaus nicht sicher, und es erregt Erstaunen, dass Galeotti und Andere ihren Werth in der Diagnose der Pest, besonders in den Initialformen, haben behaupten können. In sehr vielen, als pestöse Septicämie diagnosticirten Fällen ist die mikroskopische und bakteriologische Untersuchung des Blutes negativ, auch post mortem, und die Bacillen finden sich ausschliesslich localisirt in den Lymphwegen; auch in den schwersten Formen in besonders zur Infection prädisponirten Individuen finden sich die Bacillen im Blute immer in sehr beschränkter Zahl, niemals vergleichbar mit dem, was in der Infection anderer septicämischer Keime, wie z. B. des Milzbrandbacillus oder des Diplococcus vorkommt; und nur in der Periode des Todeskampfes kann man eine ausserordentliche Vermehrung der Bacillen im Blute wahrnehmen, aber immer in ausnahmsweise seltenen Fällen. Die Pestbacillen zeigen sich im Blute mit ausgesprochenem Vacuum, manchmal isolirt, oder zu zweien vereinigt oder in Ketten von drei bis vier Elementen mit sehr augenscheinlicher Kapsel, so dass man sie mit dem Diplococcus verwechseln kann. Und da der Pestbacillus wie der Diplococcus eine sehr accentuirte Veränderlichkeit der Form und der Dimension zeigt, ist es immer nützlich, die Untersuchung mit der Gram'schen Methode zu vervollständigen.

In der Pestpneumonie zeigt uns die mikroskopische Untersuchung des Auswurfs immer eine ausserordentliche Menge von Pestbacillen mit klar definirten morphologischen Merkmalen. Aber da ihnen gewöhnlich zahlreiche Diplokokken beigesellt sind, und da man auch im normalen Auswurf oft Bacillen vorfindet, welche dem Pestbacillus sehr ähnliche morphologische Merkmale zeigen, können wir kein sicheres Urtheil daraus herleiten, obgleich man aus der ausserordentlichen Anzahl von bipolar gefärbten Bacillen und Coccobacillen mit den Merkmalen des Pestbacillus mit fast obsoluter Sicherheit gleich die Diagnose von Pestpneumonie bestätigen kann, indem man sich auch die anderen klinischen Symptome der Krankheit vergegenwärtigt.

Ich habe einen Fall beobachtet, in dem der Pestbacillus augenscheinlich mit dem der Influenza vereinigt war, der sich ebenfalls in grosser Anzahl im Auswurf vorfand. Es ist jedoch sicher, dass in der mikroskopischen Untersuchung keine Verwechslung dieser beiden Keime vorkommen kann, da sie sehr verschiedene morphologische Merkmale haben.

Im pneumonischen Auswurf erscheinen die Pestbacillen entweder isolirt oder in Zooglöen vereinigt und haben keine Kapseln, während sie deutlich die bipolar gefärbte Form oder die des Coccobacillus (junge Formen) zeigen. Auch beobachtet man keine Kettenformen, wie der

Diplococcus, dessen Gegenwart im Auswurf übrigens zu keinem Diagnoseirrthum Veranlassung geben kann, wenn die Untersuchung nach genauer Methode gemacht und mit der Gram'schen Färbung controlirt wird.

In einigen Fällen von septischer Pneumonie, die für Pestpneumonie gehalten waren, habe ich beständig, zusammen mit sehr vielen anderen Keimen, wie dem Streptococcus und dem Diplococcus, auch grosse gekapselte Bacillen beobachtet mit dem Pestbacillus sehr ähnlichen morphologischen Merkmalen. Es handelt sich gewöhnlich um Proteus, wie wir besser bei der bakteriologischen Untersuchung sehen werden, und übrigens auch die physischen Merkmale des Auswurfs, der vorzugsweise eiterig und flüssig ist, beweisen einen Process pneumonischer Infection, der sehr verschieden ist von dem durch den Pestbacillus hervorgerufenen.

Die mikroskopische Untersuchung des Pus in den pestösen Läsionen der Haut und der Schleimhäute zeigt immer eine vorwiegende Menge von Pestbacillen vermischt mit anderen gewöhnlichen Keimen. Bei der Conjunctivitis und Uretritis finden sich die Bacillen oft in Zooglöa vereinigt, den Epithelialelementen anhaftend, und manchmal innerhalb der Zellen, so dass sie an die Anordnung des Gonococcus erinnern.

Bakteriologische Untersuchung.

Wir haben gesehen, wie man die Diagnose der Pest feststellen kann auf Grund der klinischen Symptome und mit der mikroskopischen Untersuchung. Diese kann jedoch nicht genügend sein vom wissenschaftlichen und praktischen Standpunkte aus, wenn es sich um die ersten Fälle handelt, denn man muss dann jeden leisesten Verdacht eines Irrthumes in der Untersuchung ausschliessen, und wir müssen uns auch vergewissern, dass der Bacillus, den wir nach seinen morphologischen Merkmalen für den Pestbacillus halten, es auch wirklich ist und fähig, die Krankheit in den Versuchsthieren zu reproduciren, wenn er in reiner Cultur aus dem, den Bubonen oder dem Blute, dem Auswurf oder anderen Secretionssubstanzen des Kranken oder dem Leichnam entnommenen Material isolirt ist.

Die Isolirung des Pestbacillus kann mit den gewöhnlichen Methoden der bakteriologischen Technik leicht ausgeführt werden, besonders in Platten- oder Strichculturen. Yersin hat sich mit Vorliebe der Gelatine als Culturmittel bedient. Pfeiffer hält Agar-Agar für ein wenig günstiges Culturmaterial für den Pestbacillus, obgleich die Colonieen sich in 2 Tagen darin entwickeln, während in den Gelatineculturen 3 bis 5 Tage nöthig sind.

Die Gelatine verdient für die Nachforschung des Pestbacillus nicht den Vorzug, besonders weil die Entwickelung der Colonieen zu langsam ist und die besonderen Eigenschaften derselben sehr spät erscheinen. Um die Identification und die consecutive Diagnose des Bacillus zu vervollständigen, ist das Studium der Entwickelung in Gelatine nöthig, aber wenn es sich darum handelt, mit der grössten Eile und Sicherheit eine Entscheidung zu geben, die keinen Aufschub leidet, so darf man dieser Methode nicht folgen.

Der Pestbacillus bildet in der 12 bis 15 procentigen Gelatine bei einer Temperatur von 22 bis 24° C. nach 36 Stunden kleine, körnige Colonieen mit unregelmässigen, globusartigen Rändern von gelblichbrauner Farbe. Am 2. bis 3. Tage wächst die Colonie besonders im inneren Theile und verdichtet sich in eine braune Masse, die in der Folge sich mit mehr oder weniger ausgesprochenen Windungen hebt, während der Rand oft die dreilappige Form annimmt. In den folgenden Tagen bilden sich an der Peripherie der Colonie Granulationen oder kleine Erhebungen und auch im Innern nimmt die Masse ein strahlenförmiges körniges Aussehen an (Taf. I, Figg. 1—5). Obgleich die Colonie des Pestbacillus im Anfang Merkmale hat, die denjenigen einiger Proteus (Proteus mirabilis) ähnlich sind, differenzirt sie in ausgesprochener Weise am 4. bis 6. Tage und nimmt ein recht charakteristisches Aussehen an, um das Erkennen zu sichern für jeden, der etwas Uebung in der mikroskopischen und bakteriologischen Beobachtung hat (Taf. I, Figg. 4 u. 5). Die kaum bewegliche Varietät des Pestbacillus zeigt einige kleine Differenzen auch in den Merkmalen der Colonie, die regelmässigere Ränder hat, und am 4. bis 5. Tage der Entwickelung, während die centrale Masse in Globen vereinigt bleibt, ebnet sich der Randtheil und bildet fast eine blätterige Ausdehnung mit Adern, welche an die Colonieen des Typhus- und Colibacillus erinnern.

Auf die Entwickelung der Culturen des Pestbacillus üben einen grossen Einfluss der Alkalinitätsgrad und die Temperatur aus. Die Reaction des Culturmaterials muss alkalinisch sein, und die günstigste Temperatur sind 30 bis 32° C.; deshalb verlangen die Culturen in Gelatine, die einer höheren Temperatur als 25° C. nicht ausgesetzt werden können, die doppelte Zeit für die Entwickelung der Colonieen. Löffler räth den Gebrauch des Serums mit Zusatz von Glukose, um eine raschere Entwickelung zu erhalten.

Unserer Erfahrung nach müssen wir sagen, dass die günstigsten Culturmittel für die Entwickelung des Pestbacillus und die geeignetsten für die Nachforschung und Isolirung desselben die Mittel sind, denen Glycerin im Verhältniss von 3 Procent zugefügt ist und für die Isolirungs-

culturen ist glycerinirter Agar-Agar besonders vorzuziehen, indem man die Aussaat durch Aufstreichen ausführt. Auch das Blutserum mit Glycerin oder Glukose ist nicht so günstig als Isolirungsmittel des Pestbacillus, besonders wenn dieser sich mit anderen pyogenen Keimen zusammenfindet.

In Agarculturen mit Glycerin (3 Procent) und einer Temperatur von 30 bis 35 ° C. ausgesetzt, erzeugt der Pestbacillus mit blossem Auge sichtbare Colonieen innerhalb 24 Stunden, die im Anfange denjenigen des Streptococcus oder der Diphtherie oder des Diplococcus gleichen. Mit einem mikroskopischen Präparate ist es leicht, die Diagnose zu stellen, da die Coccusbacillenform augenscheinlich ist, und auch wenn es noch nicht möglich ist, bipolar gefärbte Formen zu sehen, haben wir Differenzialmerkmale, um ihn vom Diplococcus zu unterscheiden, weil dieser Keim sich langsamer bei der angegebenen Temperatur entwickelt und sich mit der Gram'schen Methode färbt.

Da die Colonieen des Pestbacillus keine gut definirten, specifischen Merkmale für eine Differentialdiagnose haben, weder in Gelatine- noch in Agarculturen, scheint uns für den Zweck der Diagnose die Beobachtung der Colonie von geringer Wichtigkeit, während es dagegen interessirt, mit der grössten Schnelligkeit das Resultat der pathogenen Wirkung in den Thieren zu erhalten, womit wir in der überzeugendsten Weise die Diagnose der Pest feststellen können.

Deshalb säen wir gleichzeitig mit den Culturen in glycerinirter Agar-Agar einen Theil des aus dem Bubo oder dem Blute gesammelten Materials in Glasröhren mit Bouillon und Glycerin (3 Procent) und inoculiren dann die Flüssigkeit in die Bauchhöhle der Meerschweinchen. Auch wenn andere pathogene Keime dem Pestbacillus beigefügt sind, nimmt dieser die Oberhand im Organismus empfindlicher Thiere, wie die Meerschweinchen, und schon nach 12 Stunden kann man mit einer Spritze ein an Pestbacillen reiches Exsudat aufsaugen, das sowohl für mikroskopische Präparate dienen kann wie für Isolirungsculturen, wenn die Gegenwart anderer Keime noch zweifelhaft ist.

Gewöhnlich ist das aus der Bauchhöhle entnommene Material eine reine Cultur von Pestbacillen und man kann direct in Bouillon aussäen, um die der Cultur eigenen Merkmale in diesem Nährboden zu beobachten, d. h. langsame Entwickelung nach 36 Stunden mit an den Wänden des Glasrohres anhaftenden, denjenigen des pyogenen Streptococcus und des Milzbrandes ähnlichen Flocken, die Bouillon vollommen klar lassend.

Es existirt eine Varietät des Pestbacillus, die einzige, bisher beschriebene und ausserdem sehr seltene, die leicht beweglich ist im Anfang der Entwickelung in flüssigen Culturmitteln mit ausgesprochen alkalinischer

Reaction, und deshalb trübt sie in leichter Weise die ganze Masse der Bouillon wie die Culturen des Diplococcus, aber es fehlen nie die schwebenden oder an den Wänden des Glasrohrs anhaftenden Flocken, die sich leicht durch Schütteln der Flüssigkeit auflösen, im Gegensatz zu den Culturen des pyogenen Streptococcus und des Milzbrandes.

Die Meerschweinchen sterben gewöhnlich in zwei Tagen, und es genügt das kleinste Tröpfchen der Bubolymphe oder des Blutes, auch wenn die Keime im mikroskopischen Präparate sehr spärlich sind, vorausgesetzt, dass die intraperitoneale Inoculation mit ca. 10 ^{ccm} glycerinirter Bouillon gemacht wird. Das Thier stirbt an Septicämie, und im Blute wie in allen Organen beobachtet man zahlreiche Pestbacillen.

Wenn das primitive Culturmaterial stark mit anderen Keimen verunreinigt ist, wie es bei den Ausleerungen und im Auswurf vorkommt, giebt der von uns befolgte Process immer vorzügliche Resultate, denn alle anderen pathogenen Keime zeigen im Meerschweinchen und in der Ratte keine so rasche Entwickelung und inficirende Kraft wie der Pestbacillus. Es ist nützlich, in diesen Fällen nach wenigen Stunden eine kleine Menge des Exsudates aufzusaugen, um neue Aussaat in Bouillon zu machen und eine andere Serie von Thieren zu inoculiren. Auf diese Weise kann man sehr rasch die Isolirung des Pestbacillus erhalten, mit successiver Passage von Thier zu Thier.

Indem ich dieser Methode folgte, habe ich constant positive Resultate in der Nachforschung des Pestbacillus erhalten unter für die Qualität des Materials manchmal sehr schwierigen Verhältnissen, da ich es auch aus Leichnamen in vorgeschrittener Fäulniss sammeln musste, vermengt mit saprophytischen Keimen, welche die directe Isolirung mit Gelatine- oder Agarculturen fast unmöglich machen.

Die bakteriologische Diagnose der Pest gewinnt einen absoluten Werth, da es nicht möglich ist, den Pestbacillus mit anderen, für den Menschen und die Thiere pathogenen Keimen zu verwechseln, und wir kennen keine saprophytischen Bacillen mit ähnlichen morphologischen und Culturmerkmalen.

Yersin hat in Hong-Kong aus dem Boden einiger Wohnungen von Pestkranken einen Bacillus isoliren können mit den Merkmalen des Pestbacillus, aber ohne Virulenz und glaubte daher, es handelte sich um einen durch das saprophytische Leben in der Erde abgeschwächten Pestbacillus. Die Beobachtung Yersin's wurde übrigens von Wilm nicht bestätigt, der ebenfalls viele Nachforschungen anstellte, um den Pestbacillus in den Häusern der Pestkranken zu finden. Und auch in meinen Beobachtungen, die ich in den Wohnungen der Pestkranken und in von Kranken überfüllten Hospitalräumen ausführte, indem ich den von den Wänden und

vom Fussboden gesammelten Staub untersuchte, habe ich nie den Pestbacillus isoliren, noch andere ähnliche Keime finden können. Ebenfalls im gesunden Menschen und in an gewöhnlichen Krankheiten Leidenden, auch während der Pestepidemie, war es nicht möglich, Pestbacillen noch andere mit ähnlichen Merkmalen zu beobachten.

In einigen Fällen septischer Pneumonie, die als der Pest verdächtig anzusehen waren, habe ich Gelegenheit gehabt, einen Bacillus zu isoliren, den ich in den morphologischen und Culturmerkmalen für identisch mit Proteus hominis capsulatus von Foà und Bordoni-Uffreduzzi halte. Bei der mikroskopischen Untersuchung des Auswurfes kann einiger Zweifel in der Diagnose aufkommen, da er mit den angegebenen Färbungsmethoden dem Pestbacillus ähnliche Merkmale zeigt, obgleich die Dimensionen in den ausgewachsenen Formen viel grösser sind. Mit Löffler's Blau färbt er sich stärker und die grosse Kapsel, die ihn umgiebt, tritt stärker hervor. Diese Reaction ist nützlich, um ihn vom Pestbacillus im Auswurf zu unterscheiden. Er ist pathogen für die Thiere (Meerschweinchen, Kaninchen, Ratten), verliert aber leicht, viel rascher als der Pestbacillus, die Virulenz in den Culturmitteln. Im Blute und in den Exsudaten der in Folge der Inoculation gestorbenen Thiere zeigen sich die Bacillen meistens in runder oder eiförmiger Form des Coccobacillus, gleichmässig gefärbt und gekapselt, es fehlen jedoch nie völlig entwickelte Formen mit Vacuum im Centrum, vollkommen dem Pestbacillus ähnlich. In den Culturmitteln kann er leicht unterschieden werden, denn in Agar-Agar und in Gelatine, bei gewöhnlicher Temperarur, bietet er nach 24 Stunden runde, sehr kräftige Colonieen, die sich in der Folge in ein dickes, speckartiges Häutchen verwandeln. Er trübt gleichmässig Bouillon und bringt das Glycerin in Gährung, was bei dem Pestbacillus niemals vorkommt.

Kürzlich isolirten Courmont und Cade aus einem Falle von septischer Pyämie des Menschen mit klinischen Symptomen, die den Verdacht der Pest erregten, einen anaërobischen Bacillus, der sich sehr gut mit den gewöhnlichen Anilinfarben färbt und mit Ziehl'schem Fuchsin, während mit Phenol-Gentianaviolett die Färbung langsamer vor sich geht und der Mittelpunkt des Bacillus farblos bleibt. Er färbt sich nicht mit Gram's Methode, und in den anaërobischen Culturen in Bouillon entwickelt er sich wie der Pestbacillus; er ist nicht pathogen für die Ratten und zeigt eine bemerkenswerthe pyogene Wirkung.

Die Beobachtung Courmant's und Cade's interessirt als Beitrag zum Studium der septischen Pneumonien, ebenso wie diejenige Rochas, Lepierres und Fonsecas, die aus einem der Pest ähnlichen Pneumoniefalle einen fluorescirenden, vom Pestbacillus auch in den Culturmerkmalen sehr verschiedenen Bacillus isolirten. Wir müssen aber bemerken, dass

die von diesen Beobachtern mitgetheilten klinischen Symptome in den beschriebenen Fällen sehr verschieden sind von denjenigen der pneumonischen und Bubonenpest, und das schwächt sehr den Wert der angegebenen Beobachtungen, um bei der Differentialdiagnose der Pest darauf Rücksicht zu nehmen.

In Oporto isolirten zuerst Yorge, dann Bandi und Stagnitta aus mehreren Pestkranken zusammen mit dem typischen Pestbacillus eine Varietät, die der von Kitasato in seinen ersten Studien beschriebenen sehr ähnlich ist, aber ohne Zweifel nicht als ein besonderer Nebenbacillus betrachtet werden darf, sondern als eine Varietät des Pestbacillus. Er unterscheidet sich vom typischen Bacillus nur durch den Charakter der Colonie in Gelatine, die an der Oberfläche ausgebreiteter ist, mit der Tendenz, den Colonieen des Typhus ähnliches Geäder zu bilden; er trübt gleichmässig die Bouillon in den ersten Tagen der Entwickelung.

Als Schluss dieses Theiles meiner gegenwärtigen Arbeit fasse ich in kurzen Anmerkungen zusammen, was nöthig ist, sich bei der mikroskopischen und bakteriologischen Diagnose der Pest zu vergegenwärtigen.

1. Der Pestbacillus hat gut definirte, eigene morphologische Merkmale, welche ihn bei der mikroskopischen Untersuchung der pathologischen Producte der Pestkranken oder an pestöser Infection Gestorbenen erkennen lassen.

2. Wir kennen keine acuten, durch Keime hervorgerufenen Lymphdrüsenentzündungen, die mit der Bubonenpest verwechselt werden können.

3. Alle als Lymphatitis und Lymphatitis perniciosa diagnosticirten Lymphdrüsenentzündungen sind Fälle von Bubonenpest oder verdächtig, so dass es nöthig ist, die mikroskopische und bakteriologische Untersuchung zu verlangen.

4. Die mikroskopische und bakteriologische Diagnose der Pest ist auf so positive, wissenschaftliche Daten gegründet, dass Zweifel über die Resultate des Experimentes nicht zulässig sind.

5. Wenn in einer Localität mit der bakteriologischen Untersuchung diagnosticirte Pestfälle festgestellt wurden, genügen die klinischen Symptome auch ohne die mikroskopische Untersuchung, um die Natur der Krankheit sicher zu stellen und die sanitären Maassregeln und die nöthigen Curen zu bestimmen.

6. Die fundamentalen klinischen Symptome in den Initialfällen sind: a) Das Fieber und der stechende Schmerz in Zusammenhang mit einer oder mehreren Lymphdrüsenplejaden, wo später (nach 18 bis 24 Stunden) die Schwellung einer oder mehrerer Lymphdrüsen erscheint (primärer Bubo). b) Tachykardie und Zunahme des Pulses bis über 120, unabhängig von der Temperatur. c) Der Bubo zeigt sich nicht schwankend, hart,

beweglich unter der Haut und in den tiefen Geweben, schmerzhaft beim Befühlen, und erreicht am 3. bis 5. Tage als höchstes Maass die Grösse eines Hühnereies. d) Symptome allgemeiner Intoxication, die der Intensität der localen Läsion nicht entsprechen.

Mit Hülfe der mikroskopischen und bakteriologischen Untersuchung wird die Diagnose der Pest in all ihren klinischen Formen ziemlich leicht auch in den nicht entwickelten, von rascher Genesung gefolgten Fällen, vorausgesetzt, dass das Material in der acuten Periode der Krankheit gesammelt wird. Die Pestbacillen verschwinden rasch, wenn die Genesung durch Absorption des Bubos erfolgt, da der Entzündungsprocess der Drüsen aufgehalten wird, ehe die Nekrose des Gewebes eintritt. In solchen Fällen, in denen das Fieber durch Krisis schon am 3. Tage der Krankheit sinkt, sind die Bacillen sehr spärlich und fast ohne Virulenz. Wenn dagegen der Bubo die nekrotische Phase erreicht hat und in der Reconvalescenz die Erweichung und spontane Oeffnung erfolgt, kann man die Pestbacillen im Pus und in der Kapsel des Eiterungsherdes finden, länger als einen Monat nach Aufhören der acuten Periode der Krankheit. Dies sind die für die Ansteckung und Verbreitung der Keime gefährlichsten Fälle, da häufig die Läsionen klinisch mit gewöhnlichen Eiterungen verwechselt werden, und während der Kranke glaubt, auf dem Wege der Heilung zu sein, fährt manchmal der Infectionsprocess in hinterlistiger Weise fort und greift langsam neue Lymphherde an, bis er die serösen Cavitäten erreicht, in welchem Falle eine heftige Verschlimmerung der Krankheit und der Tod durch Septicämie stattfindet; in anderen Fällen folgt dagegen eine Kachexie durch Intoxication.

Die klinischen Symptome, auf die der praktische Arzt bei der Diagnose in ähnlichen Fällen rechnen muss, beziehen sich ausser auf die Daten der Anamnese auf die Qualität des saniösen Pus, niemals bonum et laudabile nach dem Ausspruch der Alten, und auf die Frequenz des Pulses. So lange ein von Pestbacillen verursachter Eiterungs- und Intoxicationsherd besteht, bemerkt man constant Störungen im Circulationssystem: sehr kleiner und beschleunigter Puls (über 100), auch wenn die Temperatur fast normal ist, und nachfolgende Erweiterung des rechten Herzens. In den fast immer sehr gutartigen Fällen, in denen der Pestbacillus sich mit den pyogenen Staphylokokken zusammen findet, tritt die Eiterung des Bubos rasch, während der acuten Periode der Kranheit ein, und ebenso rasch ist das Verschwinden der specifischen Bacillen, die sich gewöhnlich schon von Anfang an in geringer Zahl vorfinden. Zwei oder drei Tage nach dem Aufbruch des Geschwüres wird der Nachweis des Pestbacillus unmöglich, auch wenn man das Material aus den Wänden der eiternden Cavität sammelt.

Litteratur-Verzeichniss.

1. W. Griesinger, v. Ziemssen's *Handbuch.* Bd. II.
2. Rho, *Malattie predominanti nei paesi caldi e temperati.* Torino 1897.
3. Patrick Manson, *Tropical Diseases* 1900.
4. Corre, *Traité clinique des maladies des pays chauds.* Paris 1892.
5. H. F. Müller, *Bericht der Kaiserl. Akademie der Wiss. in Wien.* 1898.
6. Sticker, *Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte.* Berlin 1899.
7. Frosch u. Kossel, Ueber die Pest in Oporto. *Ebenda.* 1900.
8. Wilm, *Indian Med. Gaz.* 1897.
9. Lutz, *Revista Medica.* S. Paolo 1900.
10. Hossack, *Ann. de Méd.* Navale 1900.
11. H. Bitter, *Report of the Commission etc.* Cairo 1897.
12. Lustig u. Galeotti, *Deutsche med. Wochenschrift.* 1897.
13. Choksy, *Rep. on the outbreak of bubonic plague.* Bombay 1896—97.
14. K. Jamagiwa, Virchow's *Archiv.* 1897. S. 52.
15. T. Aoyama, *Mittheilung über die Pestepidemie u. s. w.*
16. Montagu Lubbock, Artikel Plague in Andrew Davidson's *Hygiene and diseases of warm climates.* Edinburg and London 1893.
17. Godinho, *Revista medica.* S. Paolo 1900.
18. Kitasato, *Lancet.* 1894.
19. Yersin, *Annales de l'Institut Pasteur.* 1894.
20. Yorge, *Peste bubonique.* Porto 1899.
21. Bandi e Stagnitta, *La Peste bubbonica in Oporto.* Messina 1900.
22. Courmont et Cade, *Arch. de Méd. Exp. etc.* Juillet 1900.
23. Rocha, Lepierre et Fonseca, *Bull. de la Soc. de Biologie.* Mars 1900.

Erklärung der Abbildungen.

(Taf. I—IV.)

Tafel I.

Fig. 1. Pestbacillencolonieen in Gelatine nach 36 bis 48 Stunden bei gewöhnlicher Temperatur.

Fig. 2. Desgl. am 3. bis 4. Tage.

Fig. 3. Desgl. nach 5 bis 6 Tagen.

Figg. 4 u. **5.** Charakteristische Colonieen am 7. und 8. Tage.

Fig. 6. Mikroskopisches Präparat von Lymphe, die einem Pestbubo im Anfang der Entwickelung, 6 Stunden nach dem Fieberanfall entnommen wurde. Die Bacillen zeigen kaum eine Andeutung von Vacuolisirung. (Oc. 4, Comp. Obj. $^1/_{15}$ Apocrom. Koristka. Rohr 160^{mm}.) Färbung im Text angegeben.

Fig. 7. Mikroskopisches Präparat von Lymphe, die einem Bubo in der nekrotischen Phase am 3. bis 5. Tage entnommen wurde, wenn die schwersten Intoxicationssymptome sich zeigen. Im Präparat bemerkt man einige Diplokokken den in Degeneration befindlichen Pestbacillen untermengt (Scheiben-, Ring- und grosse Bipolarformen).

Figg. 8 u. **9.** Präparat aus dem Erbrochenen und dem Blute in einem Falle von pestöser Gastroenteritis gefolgt von Septicämie (s. Curven, Taf. II, Fig. 6).

Figg. 10 u. **11.** Blutenthaltendes und eitriges Sputum in Fällen von Pestpneumonie und -bronchitis.

Figg. 12 u. **13.** Präparate von Exsudat in Fällen von pestöser Conjunctivitis und Blenorrhöe.

Tafel II.

Figg. 1, 2, 3. Typische Fiebercurven in Fällen von Bubonenpest mit langsamem Verlauf ohne jede Behandlung.

Figg. 4, 5, 6, 7. Pestsepticämie (Infection durch die Verdauungswege).

Fig. 8 u. **Taf. IV, Figg. 6** u. **7.** Fälle, in denen die Heilung durch Exstirpation der Bubonen erfolgte, nachdem das Serum wirkungslos geblieben war.

Tafel III.

Figg. 1, 2, 3, 4. Fiebercurven in Pestfällen mit raschem Verlauf (gemischte Bubonen- und septicämische Form), Krankheitsfälle in vorgerückter Periode, wenn die Infection im Lymphsystem der Cavitäten verbreitet ist.

Figg. 7, 8, 9, 10, 11. Fiebercurven in Initialfällen von Bubonenpest mit Serumbehandlung. (Die endovenösen oder subcutanen Injectionen sind in den Curven mit den Buchstaben *E* und *S* bezeichnet.)

Figg. 5, 6, 12, 13, 14, 15 u. **Taf. IV, Figg. 5, 8, 9, 10, 11, 12.** Typische Fiebercurven in Fällen von Bubonenpest in vorgeschrittener Periode der Infection, operirt mit der Exstirpation des primären Bubos.

Tafel IV.

Figg. 1, 2, 3, 4. Fiebercurven in Fällen von primärer und secundärer Pestpneumonie.

[Aus dem Institut für Infectionskrankheiten in Berlin.]
(Director: Geh. Med.-Rath Prof. Dr. R. Koch.)

Ueber Immunität und Agglutination bei Streptokokken.

Von

Dr. **F. Neufeld,**
Assistenten am Institut.

In einer im vorigen Jahre veröffentlichten Arbeit[1] habe ich meine Erfahrungen über die Immunisirung verschiedener Thierspecies, insbesondere von Kaninchen gegen die Fränkel'schen Diplokokken der Pneumonie und über die specifischen immunisirenden sowohl wie agglutinirenden Eigenschaften des Serums der vorbehandelten Thiere mitgetheilt. Es hatte sich dabei ergeben, dass es durch eine ganz einfache Methode mit Sicherheit gelingt, die Thiere gegen sehr hohe Multipla der tödtlichen Dosis zu festigen, und dass das Serum solcher Thiere schon nach kurzer Vorbehandlung zweifellose Schutzwirkung gegenüber relativ hohen Dosen sowie eine deutliche Agglutinationswirkung zeigt, welch' letztere beim zahlenmässigen Vergleich mit den bei der Agglutination anderer Mikroorganismen erhaltenen Werthen allerdings nur schwach erscheint, dafür aber dadurch von Interesse ist, dass der Verlauf des Agglutinationsphänomens in mancher Beziehung von dem bei anderen Bakterien bekannten erheblich abweicht.

Die guten Resultate, die ich bei der Immunisirung gegen Pneumokokken erhielt, haben mich nun veranlasst, frühere Versuche über Streptokokkenimmunisirung wieder aufzunehmen und zu versuchen, ob nicht etwa die bei jenen Mikroorganismen erprobten Methoden auch bei den Streptokokken anwendbar wären.

[1] Ueber die Agglutination der Pneumokokken und über die Theorieen der Agglutination. *Diese Zeitschrift*. 1901.

Allerdings musste die Aussicht auf einen ähnlich schnellen Erfolg bei der Immunisirung am Kaninchen gegen Streptokokken zunächst als recht gering erscheinen; wenigstens lassen die Angaben derjenigen deutschen Autoren, welche eine besonders reiche Erfahrung auf diesem Gebiete haben, die Gewinnung eines Antistreptokokkenserums gerade beim Kaninchen als eine besonders schwierige und aussichtslose Aufgabe erscheinen. So sagt Aronson in einer im Sommer 1902 erschienenen Arbeit:[1] „Die Immunisirung von kleinen Thieren (Kaninchen) gegen wirklich hoch virulente Streptokokken gehört zu den schwierigsten Aufgaben" und die mehrfach mit Giften vorbehandelten Thiere dieses Autors zeigten nur „eine gewisse Resistenz gegenüber der Infection mit virulenten Kokken: Sie gingen viel später zu Grunde als die zur Controle dienenden Kaninchen." Ebensowenig ermuthigend erscheinen die Resultate von Lingelsheim's,[2] dessen Sera wenigstens bei Mäusen eine so geringe Wirkung hatten, dass die behandelten Thiere nicht am Leben blieben, sondern die Controlen nur um einige Tage überlebten; und auch um diese schwache Wirkung erkennen zu lassen, mussten grosse Mengen Serum (0·5 bis 0·75 ccm) und zwar vermischt mit der einfach tödtlichen Dosis applicirt werden.

Angesichts dieser Angaben von wirklich erfahrenen Autoren war ich in der That überrascht, als es mir ohne Weiteres gelang, durch eine einzige Injection einer relativ geringen Menge todten Materials Kaninchen gegen das vielfach der sicher tödtlichen Dosis zu festigen, und nach nur zwei bis drei Injectionen von ihnen ein Serum zu gewinnen, dessen immunisirende und agglutinirende Eigenschaften mir nicht weit hinter den besten Serumproben zurückzustehen scheinen, die man bisher durch Monate und Jahre lange Behandlung grosser Thiere erhalten hat. Hiernach glaube ich, dass mein Verfahren bei der Immunisirung gegen Streptokokken, so überaus einfach und naheliegend dasselbe auch erscheinen mag, dennoch einen erheblichen Fortschritt gegenüber den früheren Versuchen darstellt.

Ferner bietet die Möglichkeit einer schnellen Immunisirung von kleinen Versuchsthieren gegenüber der langdauernden Vorbehandlung von Pferden, die nach den bisherigen Mittheilungen über viele Monate fortgesetzt werden muss, um ein wirksames Serum zu erzielen, ausserordentliche Vortheile, um einige Fragen zu klären, die schon seit vielen Jahren mit die Hauptrolle in der ganzen Streptokokkenforschung spielen, ohne

[1] *Berliner klin. Wochenschrift.* 1902. Nr. 42|43.

[2] Beiträge zum Wesen und zur Bekämpfung der Streptokokkeninfectionen. *Archiv. internation. de Pharmacodynamie et de Thérapie.* 1899.

dass jedoch eine allgemein anerkannte Lösung herbeigeführt worden wäre. Zunächst die bekannte Frage nach der Unität der Streptokokken überhaupt. In derselben war auf Grund klinischer und experimenteller Beobachtungen, unter denen die bekannten Arbeiten Petruschky's die entscheidenden sind, schliesslich ziemlich allgemein der Standpunkt der Einheitlichkeit der verschiedenen Streptokokkenarten acceptirt worden, als sowohl von van de Velde als auch von vielen Autoren, die mit dem Serum von Marmorek arbeiteten (Méry, Courmont u. A.), behauptet wurde, dass ein mit einem bestimmten Streptococcus gewonnenes Serum nur gegen denselben, nicht aber gegen andere Streptokokkenstämme Schutz verleihe, und dass hierdurch die Vielheit der Streptokokken erwiesen sei. Der Verlauf der sich daran schliessenden Controverse ist bekannt; durch Petruschky[1] wurde nämlich nachgewiesen, dass in dem von Marmorek ausgegebenen Serum, zum Mindesten in mehreren Proben desselben, überhaupt gar keine specifisch immunisirenden Stoffe, auch nicht gegen Marmorek's eigenen Streptococcus enthalten waren. Marmorek's scheinbare Erfolge beruhten jedenfalls zum grossen Theil auf dem einfachen Versuchsfehler, dass zur Prüfung der Immunität so starke Verdünnungen (1 : 10 bis 100 Millionen junger Bouillonculturen) in Anwendung kommen, welche nicht mehr mit Sicherheit lebende Keime enthalten. Petruschky's einschlägige Versuche sind niemals widerlegt worden, und seither haben sich auch viele andere Autoren (vgl. auch Aronson a. a. O.) von der gänzlichen Unzulänglichkeit des Marmorek'schen Serums überzeugt. Es ist wohl möglich, dass andere Serumproben, wie aus den Angaben einiger französischer Autoren hervorzugehen scheint, eine ganz schwach immunisirende Wirkung gegenüber kleinsten Dosen besessen haben mögen, jedenfalls war dieselbe gänzlich ungenügend, um daran die Frage nach der Unität der Streptokokken studiren zu können. Die voreiligen Veröffentlichungen Marmorek's hatten seiner Zeit grosses Aufsehen gemacht, und bei dem darauf folgenden Rückschlage haben die weit werthvolleren Arbeiten von Denys, Leclef und van de Velde lange Zeit hindurch nicht die gebührende Beachtung gefunden, und viele Autoren gingen so weit, die Möglichkeit eines gegen Streptokokken wirksamen Serums überhaupt zu bezweifeln.

Von neueren Arbeiten genügt es diejenigen von Aronson[2] zu nennen, da nur bei ihnen eine exacte Prüfung des Serums mit hochvirulenten

---

[1] *Diese Zeitschrift.* 1896. Bd. XXII.

[2] A. a. O. Eine gute Uebersicht über die weitere Litteratur findet man bei Fr. Meyer, Zur Einheit der Streptokokken. *Berliner klin. Wochenschrift.* 1902. Nr. 40.

Culturen stattgefunden und einen zweifellosen Schutzwerth desselben ergeben hat, wie ich selbst an einer Probe des von der Schering'schen Fabrik ausgegebenen Serums bestätigen konnte. Aronson kommt nun zu dem Resultat, dass ein mit einem Streptokokkenstamme gewonnenes Serum (Pferdeserum) nicht nur gegen diesen, sondern auch gegen beliebige andere Stämme Schutz gewähre. Auch die aus Scarlatina gewonnenen Stämme machen nach Aronson keine Ausnahme davon, und dürften hiernach keine Sonderstellung einnehmen.

Zu ganz anderem Resultat kommen zwei Veröffentlichungen neuester Zeit, die sich speciell mit Scarlatina beschäftigen, und zwar beide auf Grund von Agglutinationsversuchen. In Paltauf's Institut wurde durch langdauernde Behandlung von Pferden mit einem aus menschlicher Scarlatina isolirten Streptococcus ein Serum von bis dahin unbekannter Stärke der Agglutinationswirkung gewonnen, über welches Moser auf dem Karlsbader Congress (1902) Mittheilung gemacht hat.[1] Dasselbe agglutinirt (bei mikroskopischer Bestimmung des Grenzwerthes) die Scarlatinacultur des Autors bis zu einer Verdünnung von über 1:100000, andere Stämme von Streptokokken, darunter auch der Scarlatinastreptococcus von Aronson wurden dagegen ganz unvergleichlich viel schwächer beeinflusst. Auch Salge und Hasenknopf[2], die ihre Untersuchungen in der Heubner'schen Kinderklinik anstellten und hauptsächlich mit dem Serum von Scharlachkranken bezw. Reconvalescenten arbeiteten, sahen eine exclusive Wirkung auf die von ihnen aus Scharlachfällen gezüchteten Streptokokken gegenüber anderen Stämmen. Durch das liebenswürdige Entgegenkommen der genannten Autoren war es mir möglich, das im Wiener Institut hergestellte Serum in seiner Wirkung auf den Wiener sowohl als auf die Berliner Scarlatinastämme von Salge & Hasenknopf und von Aronson zu prüfen, ferner auf einige andere in meinem Besitz befindliche Streptokokken verschiedener Herkunft. Es ergab sich in der That, wie aus den unten anzuführenden Zahlen hervorgeht, dass durch das Wiener Serum der Wiener Scarlatinastreptococcus noch in sehr hoher Verdünnung agglutinirt wurde, während andere, etwa aus Eiterungen stammende Streptokokken und ebenso auch der Scarlatinastamm von Aronson sehr viel geringere Werthe ergaben; dagegen wurde der von Salge & Hasenknopf zu ihren Versuchen benutzte Scharlachstreptococcus in derselben Weise wie der Moser'sche beeinflusst. Man konnte in der That den Eindruck erhalten, dass die beiden Scarlatinastreptokokkenstämme von Moser und Salge & Hasenknopf für sich allein ständen und von allen

[1] Ref. *Münchener med. Wochenschrift.* 1902. Nr. 41.
[2] Ref. *Ebenda.*

übrigen, darunter auch dem Aronson'schen ebenso weit verschieden seien, wie etwa die echten Typhuserreger von manchen typhusähnlichen Bacillen, die eine partielle Agglutination durch Typhusserum zeigen. Dass das Aronson'sche Serum alle Stämme in etwa gleichem Grade agglutinirte, würde dieser Annahme nicht im Wege stehen, da dieser Autor nur von Agglutinationswerthen bis 1:50 spricht; bei solchen Werthen können wir aber auch Typhus- und typhusähnliche Bacillen nicht immer unterscheiden. Meine weiteren Versuche haben jedoch diesen ersten Eindruck von einer specifischen Agglutination der genannten beiden Scharlachstämme nicht bestätigt, sondern zu einem ganz anderen Resultat geführt, wie unten ausgeführt werden wird.

Bekanntlich sind schon von mehreren Seiten Antistreptokokkensera zur Behandlung von Menschen hergestellt und auch in den Handel gebracht worden. Obgleich ich selbst bei meinen Untersuchungen nur theoretische Fragen im Auge gehabt habe, so glaube ich, dass die Resultate derselben auch eine Kritik der zum klinischen Gebrauche empfohlenen Antistreptokokkensera enthalten. Ich werde unten zeigen, dass ich von einem Kaninchen, welches nur zwei Injectionen, eine von todtem und eine von lebendem Material bekommen hatte, ein Serum erhielt, das ungefähr denselben Immunisirungswerth hatte, wie ein von Aronson nach einer viele Monate fortgesetzten Immunisirung von einem Pferde gewonnenes und als 10fach normal bezeichnetes Serum. Da das Aronson'sche Serum wohl zweifellos augenblicklich als das im Thierversuche weitaus wirksamste bezeichnet werden muss, so darf man hieraus wohl den Schluss ziehen, dass die Autoren bisher entweder in der Wahl der zur Serumgewinnung bestimmten Thiere oder in ihrer Methode der Immunisirung auf einem falschen Wege sind.

Es muss hier noch eine Frage aufgeworfen werden, die meines Wissens bisher nicht berührt worden ist. In den meisten Arbeiten scheint als selbstverständlich angenommen zu werden, dass ebenso wie wir es von der Immunisirung bei anderen Bakterien her kennen, auch bei Streptokokken das Gesetz gelten müsste, dass bei richtig geleiteter Immunisirung im Allgemeinen die specifischen Stoffe des Serums nach jeder Injection in steigender Menge sich anhäufen müssten. Es ist dies aber eine Annahme, die für die Streptokokken erst auf's Neue bewiesen werden müsste, die aber bisher keineswegs bewiesen ist. Von vornherein möchte ich es gar nicht für ausgeschlossen halten, dass sich die Streptokokken in dieser Beziehung, wie in mancher anderen, abweichend von anderen Bakterien verhalten. Es war mir selbst leider nicht möglich, meine Versuche lange genug fortzusetzen, um hierüber Klarheit zu gewinnen, und es wäre daher sehr wünschenswerth, dass einer derjenigen Autoren, welche Thiere viele Monate

lang immunisirt haben, eine exacte Curve über den Verlauf der Immunisirung und die bei jeder Blutentnahme erhaltene Wirkung des Serums veröffentlichen würde.

Ich möchte hierbei an eine früher von mir mitgetheilte Erfahrung in Bezug auf Pneumokokken erinnern, die sich allerdings nicht auf die Schutzwirkung, sondern auf die Agglutinationskraft des Serums bezieht. Ich konnte mit Sicherheit feststellen, dass die Agglutinationshöhe im Verlaufe der Immunisirung mit Pneumokokken absolut nicht etwa entsprechend der Grösse der injicirten Dosen wächst, sondern dass dieselbe allein abhängig zu sein scheint von der Stärke der zuletzt durchgemachten Reaction. So habe ich beispielsweise gesehen, dass ein Kaninchen im Beginne der Immunisirung nach einer geringen Dosis, etwa nach $^1/_{1000}$ ccm lebender Pneumokokkenbacillencultur eine heftige Reaction durchmachte und darnach ein so stark agglutinirendes Serum lieferte, wie ich es überhaupt je erzielen konnte; dasselbe Thier wurde mit steigenden Dosen weiter immunisirt und vertrug schliesslich die lebenden Pneumokokken, die aus mehr als 100 ccm Bouilloncultur abcentrifugirt waren: inzwischen wurde die Agglutinationskraft des Serums häufig bestimmt, aber dieselbe erreichte niemals mehr die frühere Höhe. Ich habe entsprechende Beobachtungen oft und unter verschiedenen Variationen des Immunisirungsmodus sowie bei verschiedenen Thierarten gemacht, so dass ich nicht annehmen kann, dass ein derartiges Resultat etwa auf unrichtigem Vorgehen bei der Vorbehandlung der Thiere beruht, sondern dass ich es für aussichtslos halten muss, durch langdauernde Immunisirung ein erheblich höher agglutinirendes Serum gegen Pneumokokken zu erhalten. Was die immunisirende Kraft des Antipneumokokkenserums anlangt, so habe ich vielfach ganz entsprechende Erfahrungen gemacht. Ich habe z. B. durch ganz kurze Behandlung von Kaninchen, wobei jedoch das Thier zuletzt eine starke Reaction durchgemacht haben musste, ein Serum erhalten, von welchem 1·0 genügte, um bei intravenöser Applikation ein Kaninchen gegen 0·1 eines maximal virulenten Stammes zu schützen, von dem 0·000001 ein Controlthier sicher tödtete, während bei einer Maus etwa 0·2 gegen die gleiche Dosis wirksam war. Es ist mir dann nicht gelungen, durch weitere Behandlung den Titer des Serums nennenswerth zu steigern; aber immerhin möchte ich meine Erfahrungen darüber nicht für zahlreich genug halten, um ein abschliessendes Urtheil über diese wichtige Frage abzugeben. Was die Streptokokken anlangt, so bin ich noch weniger zu einem abschliessenden Urtheil berechtigt, und muss mich begnügen, auf diese Lücke in unseren Kenntnissen hingewiesen zu haben.

Angesichts der Empfehlung von Streptokokkenserum zur therapeutischen Anwendung in der Klinik möchte ich noch auf einen ferneren Umstand

aufmerksam machen. Es ist nämlich bisher nicht der Beweis geliefert worden, dass beim Menschen sich nach überstandener Streptokokkeninfection dieselben immunisirenden Stoffe wie bei Tieren im Blute vorfinden. Ich selbst habe früher[1] einen Fall mitgetheilt, welcher nach schwerster Infection (die Streptokokken wurden aus dem Blute isolirt) zur Heilung kam: bei demselben liessen sich im Blute keine Immunkörper nachweisen. Ich habe später noch mehrfach, insbesondere bei Erysipel dasselbe negative Resultat gehabt, und zwar auch dann, wenn die Blutentnahme sofort nach dem Fieberabfall gemacht wurde. Im Gegensatz dazu konnte ich in Bestätigung der bekannten Mittheilungen von Klemperer bei Pneumonie-Reconvalescenten fast ausnahmslos eine recht hochgradige Schutzwirkung des Blutes (für Kaninchen und Mäuse) nachweisen.

Meine Methode der Immunisirung gegen Streptokokken ist vollkommen dieselbe, wie ich sie bei der Pneumokokkenimmunisirung als die beste erprobt und in meiner Eingangs citirten Arbeit mitgetheilt habe. Die Hauptpunkte derselben sind folgende:

1. Man macht stets nur eine einzige Injection von abgetödteter Cultur, um etwa 10 Tage darauf sofort zu lebender, vollvirulenter überzugehen; mehrfach wiederholte Injectionen von Giften können nur schaden, anstatt zu nützen. Die erste Injection kann sowohl subcutan wie intravenös geschehen.

2. Zu der ersten Injection benutzt man nur die Bakterienleiber, die man aus der Bouilloncultur ausschleudert; die im Filtrat enthaltenen Giftstoffe sind zur Immunisirung vollkommen überflüssig, in grösseren Dosen höchstens schädlich. Die Bakterienleiber habe ich stets durch Hitze abgetödtet, wobei das Erwärmen bis auf 70° die immunisirenden Bestandtheile nicht beeinträchtigt.

3. Bei den Injectionen mit lebender Cultur muss recht stark gestiegen werden, in ganz anderem Grade, als man es bei der Immunisirung gegen andere Bakterienarten thut; es ist wünschenswerth, hohe fieberhafte Reactionen auszulösen, die sich über mehrere Tage hinziehen.

4. Geht man zu höheren Dosen lebender Cultur über, so hat es sich wenigstens bei Pneumokokken als unbedingt nothwendig erwiesen, auch hier nicht die ganze Flüssigkeitsmenge zu geben, sondern nur die aus centrifugierten Bakterien; denn gegen die im Filtrat enthaltenen Giftstoffe trat in meinen Versuchen keine Immunität ein, so dass an diesen Gift-

[1] *Deutsche med. Wochenschrift.* 1895.

stoffen Thiere eingingen, die gegen hohe Dosen lebender Bakterienkörper immun waren. Ich selbst habe bei der Immunisirung gegen Streptokokken niemals so grosse Dosen gegeben, doch möchte ich empfehlen, sich auch in dieser Beziehung an die bei Pneumokokken gewonnenen Erfahrungen anzuschliessen.

In fast allen Versuchen kam als Nährboden Ascites-Bouillon (etwa 1 Theil Ascitesflüssigkeit auf 3 bis 4 Theile Bouillon) zur Verwendung. In derselben zeigten alle von mir benutzten Streptokokkenstämme annähernd die gleiche Wachsthumsform, nämlich gleichmässige Trübung des Mediums mit ziemlich geringem Bodensatz; mikroskopisch fanden sich vorwiegend mittellange Ketten von etwa 6 bis 12 Gliedern. Auch solche Streptokokkenstämme, welche in anderem Nährboden grosse Convolute gebildet und die Bouillon völlig klar gelassen hatten, nahmen nach mehrmaliger Umzüchtung die beschriebene Wachsthumsform an; hierdurch wurden, wie unten ausgeführt wird, die vergleichenden Agglutinationsversuche ausserordentlich erleichtert. Dies ist der Grund, weshalb ich diesen Nährboden dauernd benutzt habe; zur Immunisirung ist die Wahl des Nährmediums wohl ganz gleichgültig, und hinsichtlich der Erhaltung der Virulenz leistet, wie ich in Uebereinstimmung mit anderen Autoren oft constatirt habe, eine gut gelungene gewöhnliche Bouillon vollkommen dieselben Dienste.

Ich will nun im Folgenden zunächst einige Beispiele anführen, für eine wohl gelungene Immunisirung von Kaninchen, alsdann will ich zeigen, welche deutlichen specifischen Wirkungen das Serum solcher Thiere schon nach kürzester Zeit erkennen lässt, und schliesslich die Erscheinungen der Agglutination besprechen.

Kaninchen 17 wurde mit Streptococcus F immunisirt, der aus einer Phlegmone stammte und schon längere Zeit fortgezüchtet war. Am 5. XI. erhielt das Thier die aus 90 ^{ccm} Ascites-Bouilloncultur abcentrifugirten, bei 68^{0} abgetödteten Streptokokken intravenös injicirt; es traten keine sichtlichen Krankheitserscheinungen darnach auf. Am 15. XI. wurde 0·001 der lebenden, hochvirulenten Cultur subcutan (am Ohr) injicirt, darauf schwer fieberhafte, über 5 Tage sich hinziehende Reaction, und sehr schweres Erysipel des Ohres. Am 20. XII. wurde 0·05 lebender Cultur subcutan, ohne erhebliche Reaction ertragen, während ein gleichzeitig mit 0·00001 derselben Cultur inficirtes Controlthier in ca. 36 Stunden an Streptokokkensepsis einging. Das Kaninchen vertrug also bereits mindestens das 5000 fache der tödtlichen Dosis; vermuthlich lag die einfach tödtliche Dosis noch mindestens um das 10 fache tiefer, es wurde an dem betreffenden Tage jedoch die untere Grenze der Virulenz nicht bestimmt.

In der Regel wurde als Anfangsdosis eine kleinere Menge abgetödteter Streptokokken gewählt als in dem obigen Beispiele. Aus den beiden

folgenden Protokollen geht hervor, dass die Quantität der Giftmenge auch erheblich kleiner sein kann, und dass eine grössere Dosis davon nicht immer einen sicheren Erfolg garantirt als eine kleinere.

Zwei Kaninchen von etwa gleichem Gewicht erhalten gleichzeitig am 20. X. eine intravenöse Injection abgetödteter Cultur desselben Streptococcus F, und zwar Kaninchen 1 die aus 70·0, Kaninchen 2 die aus 20·0 ccm ausgeschleuderten Bakterienkörper. Am 29. X. werden beide mit 0·001 lebender Cultur F geprüft: Kaninchen 1, welches die grössere Dosis erhalten hatte, geht am 31. X. ein, während Kaninchen 2 nach einer ziemlich kurzen, aber hohen fieberhaften Reaction und einem ziemlich schweren Erysipel am Leben bleibt. Ein Controlthier mit 0·00001 inficirt † am 2. XI. Das Kaninchen 2 wurde weiter immunisirt, über die Wirkung seines Serums wird unten berichtet.

Es musste nun zunächst die Frage entschieden werden, ob eine solche schnelle Immunisirung auch bei anderen Streptokokkenstämmen sich erreichen lässt, oder ob etwa der zufällig von mir zuerst benutzte Stamm darin eine Ausnahmestellung einnimmt. Es zeigte sich, dass andere Streptokokken sich bei der Immunisirung ganz entprechend verhalten, z. B. der von Aronson bei seinen Immunisirungen hauptsächlich benutzte Streptcoccus, der mir von dem Autor in liebenswürdiger Weise zur Verfügung gestellt wurde. Es geht dies unter anderem aus folgendem Versuch hervor.

Kaninchen 10 erhielt am 29. XI. die durch Hitze abgetödteten Streptokokkenkörper aus 50·0 ccm Cultur; am 7. XII. 0·001 lebender Cultur desselben Strept. Aronson subc. Das Thier machte eine schwere Reaction durch, blieb aber am Leben, während ein Controlthier nach 0·0001 am 9. XII. starb. Auch hier wurde, wie in den meisten Fällen, nur ein einziges Controlthier benutzt, die untere Grenze der Wirkung also nicht bestimmt; doch erwies sich der Streptococcus Aronson bei jeder genaueren Prüfung so wirksam, dass 0·000001 noch sicher tödtete.

Von Interesse ist auch folgende Beobachtung. Kaninchen 6 erhielt am 29. XI. die abgetödteten Streptokokken aus 50 ccm der Cultur Aronson intravenös. Am 7. XII. vertrug es ohne jede Reaction 0·0001 lebender Cultur, den zehnten Theil der gleichzeitig bei dem vorigen Thiere gegebenen Dosis. Am 16. XII. wurden 0·005 gegeben: es trat dauerndes hohes Fieber sowie ein sehr schweres Erysipel auf, welches nach 9 Tagen schliesslich zum Exitus führte. Im Blute fanden sich mikroskopisch keine Streptokokken; eine Cultur ist nicht gemacht worden, doch habe ich es sonst öfter gesehen, dass nach einer Dosis, der gegenüber die Widerstandsfähigkeit des betreffenden Thieres nicht mehr völlig ausreicht, nach längerer Krankheit ein verspäteter Tod eintreten kann, wobei sich das Blut und die Organe als völlig steril erweisen. Dass der Streptococcus zur Zeit der letzten Injection auf der Höhe der Virulenz stand, beweist ein Controlthier, welches gleichzeitig 0·000001 erhielt und an acuter Sepsis einging.

Nach den angeführten Beispielen kann es keinem Zweifel unterliegen, dass die Möglichkeit einer schnellen Immunisirung bei anderen Streptokokkenstämmen ebenso gut gegeben ist wie bei dem zuerst benutzten Streptococcus F. Dies bestätigte sich auch bei Versuchen mit zwei anderen Streptokokkenstämmen. Vielfach habe ich bei der beschriebenen Art der Immunisirung Verluste gehabt, jedoch so gut wie ausnahmslos zum Mindesten eine ganz zweifellose Erhöhung der Widerstandsfähigkeit der vorbehandelten Thiere gegenüber Controlthieren feststellen können. Eine solche fand sich auch bei Kaninchen, welche anstatt der abgetödteten Cultur die verriebenen und sterilisirten Organe (Milz oder Leber) eines an acuter Streptokokkensepsis eingegangenen Thieres erhalten hatten.

Ich zweifle nicht, dass man bei vorsichtiger Steigerung der Dosen Verluste beim Immunisiren fast völlig würde vermeiden können; bei meinen Versuchen kam es mir jedoch darauf an, recht starke Reactionen zu erzielen, denn ich durfte nach meinen bei der Pneumokokkenimmunisirung gewonnenen Erfahrungen ein stark wirksames Serum am ehesten von denjenigen Thieren erwarten, welche eine starke Reaction durchgemacht und augenscheinlich eine Dosis erhalten hatten, welche nicht weit unterhalb der für sie tödtlichen lag.

Bei meinen Versuchen über die immunisirende Wirkung des Serums meiner Kaninchen kam es mir auf folgende Punkte an: 1. zu zeigen, dass schon nach der ersten oder zweiten Injection lebender Cultur das Serum der Thiere einen zweifellosen Schutzwerth besitzt; 2. dass die zahlenmässige Höhe desselben nicht wesentlich geringer ist, als bei einem nach den bisherigen Methoden viele Monate lang immunisirten Pferde; 3. wollte ich entscheiden, ob die Schutzkraft des Serums sich nur gegen denselben Streptococcus richtet, mit dem das Thier behandelt wurde, oder auch gegen andere Stämme.

Da alle diese Fragen durch Versuche an weissen Mäusen sich entscheiden liessen, so wurden diese zur Serumprüfung ausschliesslich benutzt. Die Prüfung führte ich genau in derselben Weise aus, wie ich es für die Bestimmung des Pneumokokkenserums erprobt hatte: meist wurde das Serum intraperitoneal, die Cultur etwa 20 bis 24 Stunden darnach subcutan am Rücken (und zwar stets in 0·1 Flüssigkeitsmenge) gegeben; in anderen Fällen gab ich umgekehrt das Serum subcutan am Rücken und die Cultur intraperitoneal, ein Unterschied beider Applicationsweisen hat sich nicht herausgestellt. Es kommt nur darauf an, Serum und Cultur nicht an derselben Stelle zu appliciren, da sonst nicht specifische Resistenzwirkungen auftreten können; übrigens machen sich solche nach meiner Erfahrung

bei Streptokokken viel weniger als bei Pneumokokken bemerkbar. Meine Controlmäuse erhielten in den meisten Fällen die entsprechende Dosis von normalem Kaninchenserum, ohne dass irgend ein Einfluss desselben zu Tage trat.

Als Serumdosis wählte ich, ebenfalls im Anschluss an meine Pneumokokkenuntersuchungen, fast ausschliesslich 0·25 ccm, und variirte die Culturdosis von 0·1 abgestuft meist bis 0·000001, welche Dosis für Controlmäuse noch fast ausnahmslos tödtlich war. Ich würde jedoch zögern, ein Serum als specifisch wirksam anzuerkennen, welches in der angegebenen Menge nicht mindestens gegen 0·001 schützt, also gegen die tausendfach tödtliche Dosis, wie es die meisten Autoren bezeichnen. Ich selbst möchte jedoch eine derartige Bezeichnung lieber vermieden wissen, da dieselbe leicht zu falschen Vergleichen mit den Immunitätshöhen Anlass geben, die wir bei den antitoxischen und baktericiden Sera nun so exact feststellen können.

Die angegebene Prüfungsmethode hat vor allem den grossen Vortheil, dass sie es völlig vermeidet, aus Versuchen mit einer kleinen Infectionsdosis, die an der Grenze der Wirksamkeit steht, irgend welche Schlüsse zu ziehen; wie leicht es dadurch zu Fehlschlüssen kommt, lehren die Versuche von Marmorek. Meine Methode lieferte mir genügend gleichmässige Versuchsreihen; freilich dürfen wir, wie auch aus den Versuchen aller anderen Autoren hervorgeht, eine absolut gleichmässige und sichere Wirkung, wie sie bei Cholera- oder Typhusserum zu Tage tritt, hier nicht erwarten. Doch schien mir die von Aronson angegebene Versuchsanordnung, welche ich später gelegentlich zum Vergleich heranzog, noch weniger regelmässige Resultate zu ergeben. Aronson giebt stets dieselbe kleine Culturdosis, 0.000001 und stuft die Serummenge ab. Es passirte mir bei dieser Prüfungsart, dass gegen diese Dosis (welche die Controlmäuse tödtete) sich die beiden Mäuse resistent zeigten, welche 0·05 bezw. 0·0005 Serum erhalten hatten, während die beiden in der Mitte stehenden Mäuse mit je 0.001 bezw. 0·005 Serum gleichzeitig mit den Controlen erlagen. Ich habe mich daher nicht veranlasst gesehen, von meiner ursprünglichen Prüfungsmethode abzugehen.

Bei derselben trat jedoch nicht ganz selten eine Erscheinung auf, welche sich vorläufig nicht vollständig erklären lässt, nämlich verspäteter Tod an Streptokokkeninfection bei vorbehandelten Thieren, welche die Infection bereits sicher überstanden zu haben schienen. Als extrem späten Tod möchte ich folgendes Beispiel anführen.

Vier Mäuse wurden intraperitoneal mit 0·25 des von der Schering'schen Fabrik ausgegebenen Serums vorbehandelt und am 13. XII. mit abgestuften Dosen des Streptococcus Aronson inficirt. Die mit 0·1 infi-

cirte Maus stirbt am nächsten Tage, die mit 0·01 und 0·001 bleiben dauernd leben, die mit 0·0001 dagegen stirbt unerwartet am 8. I., also nach beinah 4 Wochen: im Blut finden sich sehr reichlich Streptokokken. Wir müssen uns wohl vorstellen, dass sich in derartigen Fällen die Streptokokken in irgend einer Stelle des Körpers lebend erhalten und sobald das injicirte Serum ausgeschieden ist, wieder vermehrt haben. Die meisten derartigen verspäteten Erkrankungen sah ich in der zweiten und dritten Woche nach der Infection auftreten; wir können wohl annehmen, dass dann die Hauptmenge der Schutzstoffe den Körper bereits wieder verlassen hat. Weshalb jedoch diese merkwürdige Erscheinung nur in verhältnissmässig seltenen Fällen und zwar in durchaus unregelmässiger Weise auftrat, darüber lässt sich schwer eine Vermuthung aussprechen. In dem angeführten Beispiele ist es gerade die mit der allerkleinsten Dosis inficirte Maus, die nachträglich eingegangen ist, und auch sonst schien mir dieses Ereigniss gewissermaassen willkürlich aufzutreten; ich würde es deshalb für praktisch halten, bei der Bestimmung des Schutzwerthes eines Serums diejenigen Todesfälle, welche später als 8 Tage nach der Infection erfolgen, nicht mitzuzählen,[1] zumal jede Werthbestimmung bei einem Streptokokkenserum ohnehin immer nur eine ungefähre ist.

Zunächst will ich zwei Versuchsprotokolle anführen, welche sich auf das Serum des oben bereits erwähnten Kaninchens 17 beziehen. Aus denselben geht hervor, dass bereits nach der ersten Dosis lebender Cultur das Serum eines Thieres einen recht hohen Schutzwerth besitzen kann; ferner bieten die Versuche Beispiele für die beschriebenen Unregelmässigkeiten, die bei der Serumprüfung vorkommen.

Das Kaninchen 17 hatte am 5. XI. die abgetödteten Streptokokken aus 90·0 Bouilloncultur des Streptococcus F, am 15. XI. 0·001 der lebenden Cultur erhalten und eine sehr schwere Reaction durchgemacht. Am 28. XI. wurde eine Blutentnahme gemacht, und das Serum in zwei Versuchen auf seine Schutzkraft gegenüber demselben Streptococcus F, der zur Immunisirung gedient hatte, geprüft.

In beiden Versuchen erhielten weisse Mäuse 0·25 Serum intraperitoneal, am nächsten Tage abgestufte Mengen 24 stündiger Cultur subcutan am Rücken.

Versuch I.

Maus 1	inficirt	mit	0·00001	bleibt	leben.
„ 2	„	„	0·0001	„	„
„ 3	„	„	0·0005	„	„

[1] In meinen unten mitgetheilten Protokollen sind dagegen diese verspäteten Todesfälle selbstverständlich sämmtlich mit aufgeführt; die Mäuse wurden fast stets länger als 1 Monat, mindestens jedoch 3 Wochen lang beobachtet.

Maus 4	inficirt mit	0·001	† nach 3 Tagen. Reichl. Strept. im Blut.
„ 5	„ „	0·005	bleibt leben.
„ 6	„ „	0·01	„ „
„ 7	„ „	0·1	† nach 3 Tagen.

Versuch II.

Maus 1	inficirt mit	0·00001	bleibt leben.
„ 2	„ „	0·0001	„ „
„ 3	„ „	0·001	† nach 15 Tagen. Reichl. Strept. im Blut.
„ 4	„ „	0·01	bleibt leben.
„ 5	„ „	0·05	† nach 11 Tagen.
„ 6	„ „	0·1	† nach 36 Stunden.

In jedem Versuche wurden je 6 Controlmäuse mit Dosen von 0·1 bis herab zu 0·000001 inficirt; sie starben sämmtlich prompt bis auf die im ersten Versuch mit der kleinsten Dosis 0·000001 inficirte Maus, die dauernd leben blieb.

Der erste Versuch bietet ein Beispiel für einen unregelmässig, ausserhalb der Reihe erfolgten Todesfall, im zweiten kamen sogar zwei der oben erwähnten verspäteten Todesfälle vor; lässt man letztere, wie ich für richtig halten würde, ausser Betracht, so würde der Werth des Serums ungefähr dahin festzustellen sein, dass 0·25 davon bei der gewählten Versuchsanordnung etwa gegen 0·01 bis 0·05, nicht mehr gegen 0·1 hochvirulente Cultur schützt. Uebrigens traten die Unregelmässigkeiten in keinem meiner übrigen Versuche in so starkem Maasse hervor, wie gerade in den soeben angeführten.

Meine nächste Aufgabe war es nun, festzustellen, ob das mit dem Streptococcus F präparirte Serum auch gegen andere Streptokokken Schutz gewähre, eventuell ob dieser Schutz merklich geringer sei, als gegenüber dem eigenen Stamme. Ich wählte dazu zwei Streptokokken von maximaler Virulenz: den von Aronson, der aus einem Scarlatinafalle, und den von Marmorek, der aus einer Angina sammt. Die Prüfung geschah mit demselben, von Kaninchen 17 stammenden Serum, welches inzwischen 14 Tage mit 0·5 procentigem Carbol versetzt, aufgehoben worden war.

Wiederum erhielten alle Mäuse 0·25 des Serums intraperitoneal, und wurden am nächsten Tage mit abgestuften Culturmengen subcutan am Rücken inficirt, und zwar im

Versuch III mit Streptococcus Aronson:

Maus 1	0·00001	lebt.
„ 2	0·0001	„
„ 3	0·001	„
„ 4	0·01	„
„ 5	0·1	† nach 24 Stunden.

Versuch IV mit Streptococcus Marmorek:

Maus	1	0·00001	lebt.
„	2	0·0001	„
„	3	0·001	„
„	4	0·01	† nach 24 Stunden.
„	5	0·1	† „ 24 „

Gleichzeitig wurden 4 Mäuse mit 0·25 von Aronson hergestellten Pferdeserums in derselben Weise vorbehandelt und mit Strept. Aronson inficirt.

Versuch V.

Maus	1	0·0001	† nachträglich nach beinahe 4 Wochen.
„	2	0·001	lebt.
„	3	0·01	„
„	4	0·1	† nach 24 Stunden.

Je 3 Controlmäuse wurdan mit 0·000001, mit 0·00001 sowie 0·0001 der beiden Streptokokkenstämme inficirt, sie starben sämmtlich innerhalb 4 Tagen.

Die Schlussfolgerung aus diesen Versuchen ist ohne Weiteres einleuchtend: das mit einem Streptococcus hergestellte Serum schützt nicht nur exclusiv gegen diesen, sondern auch gegen andere Streptokokkenstämme, auch die Höhe des Schutzes ist, soweit sie sich zahlenmässig feststellen lässt, die gleiche.

Auch das Serum eines anderen Kaninchens, das ebenfalls mit dem Streptococcus F immunisirt war, erwies sich als stark wirksam gegenüber dem Streptococcus Aronson.

Das Kaninchen 25 erhielt, wie bereits oben kurz erwähnt wurde, am 20. X. die abgetödteten Streptokokken aus 20·0 Bouilloncultur, am 29. X. 0·001 des lebenden Strept. F, worauf eine recht schwere Reaction erfolgte. Bei diesem Thier wurde alsdann absichtlich nur ganz langsam mit der Dosis gestiegen, es erhielt noch vier weitere Injectionen, als letzte am 6. XII. 0·01; eine Reaction trat niemals mehr auf, um so weniger als sich der Strept. F damals vorübergehend stark abgeschwächt hatte, da er nicht häufig genug übergepflanzt wurde und theilweise auf minderwerthigen Agar. Demnach erwies sich das am 15. XII. entnommene Serum gut wirksam.

Versuch VI.

4 Mäuse mit je 0·25 Serum vorbehandelt, inficirt mit Streptococcus Aronson:

Maus	1	0·001	bleibt leben.
„	2	0·01	„ „
„	3	0·05	„ „
„	4	0·1	† nach 48 Stunden.

Die Controlen bis zu 0·000001 herab † innerhalb 48 Stunden.

Auch hier erwies sich wiederum das Serum als hochwirksam gegen einen fremden Streptococcus. Wenn man die Versuche III, V und VI vergleicht, so kann man daraus wohl schliessen, dass meine Kaninchensera in ihrer Schutzkraft (auch gegenüber dem Strept. Aronson) nicht weit hinter dem im Versuch V gebrauchten Aronson'schen Pferdeserum (dasselbe war nach der Bezeichnung dieses Autors 10 fach normal) zurückstehen. Das eine meiner Sera schützte in der Dosis von 0·25 gegen 0·05 des Aronson'schen Streptococcus, das andere gegen 0·01, aber nicht mehr gegen 0·1; eine genauere Bestimmung wurde hier nicht gemacht. Da dasselbe Serum jedoch in Versuchen mit einem anderen Streptococcus F (vgl. oben) sich ungefähr bis gegen 0·05 einer hochvirulenten Cultur wirksam zeigte, so dürfte dasselbe auch für den Strept. Aronson gelten. Das Aronson'sche Pferdeserum liess nun gegenüber der doppelten Dosis (0·1) gar keine Schutzkraft mehr erkennen, und da es mir hier nur auf einen ungefähren Vergleich ankommt, so glaube ich daraus den Schluss ziehen zu können, dass meine beiden Serumproben in ihrer Stärke ungefähr dem Aronson'schen entsprachen, zum Mindesten nicht weit dahinter zurückstanden. In den von Aronson [1] veröffentlichten Protokollen finden sich keine Versuche mit einer Infectionsdosis über 0·01; gegen diese letztere Dosis schützte nur 1·0 eines 10 fachen Normalserums, nicht mehr 0·1, auch hiernach kann man nach meiner Erfahrung und im Vergleich mit den anderen Protokollen Aronson's die Schätzung machen, dass 0·25 des Serums höchstens bis gegen 0·05 der Cultur wirksam sein würde. In dem citirten Versuche Aronson's ist die tödtliche Dosis seines Streptococcus auf 0·0000001. festgestellt worden, während ich bei meinen Versuchen Dosen unter 0·0000001 niemals versucht habe und daher nicht angeben kann, ob auch noch kleinere Dosen tödtlich gewirkt hätten; doch kommt es nach meiner Erfahrung, wenn man, wie ich es stets that, mit grossem Multiplum der tödtlichen Dosis arbeitet, auf etwaige kleine Virulenzschwankungen gar nicht an. Die Stärke des Wachsthums war auf meiner Ascitesbouillon die gleiche, wie auf einer 0·1 procentigen Zuckerbouillon, die mir von Hrn. Dr. Aronson überlassen war.

Schliesslich sei noch ein Immunisirungsversuch mit dem in Paltauf's Institut in Wien hergestellten Scarlatinaserum, signirt Bertram, mitgetheilt.

Versuch VII.

4 Mäuse erhalten je 0·25 des Serums intraperitoneal, am nächsten Tage abgestufte Dosen des Streptococcus F subcutan am Rücken, und zwar:

---

[1] A. a. O.

Maus 1	0·0001	† innerhalb	40	Stunden.
„ 2	0·001	† „	40	„
„ 3	0·01	† „	24	„
„ 4	0·1	† „	24	„

Das Wiener Serum liess also durchaus keine Schutzkraft meinem Streptococcus gegenüber erkennen. Es war nicht möglich, dasselbe gegenüber dem Wiener Streptokokkenstamm, der zur Immunisirung gedient hatte, zu prüfen, da dieser für Mäuse vollkommen avirulent war. Bei Besprechung der Agglutinationsverhältnisse werde ich auf das Wiener Serum des Näheren zurückkommen.

Die Agglutination bei Streptokokken ist in vieler Beziehung ganz abweichend von der Agglutination der Pneumokokken. Die Quellungserscheinungen, welche ich bei letzteren so regelmässig sah, habe ich bei den Streptokokken nie gefunden, ebenso wenig die regelmässige Anordnung der agglutinirten Kokken in langen gewundenen Ketten. Die agglutinirten Streptokokken liegen vielmehr in anscheinend unregelmässiger Weise in grossen Haufen zusammen, man sieht darin nur dieselben kurzen Ketten, aus denen die Cultur ursprünglich bestand, und kann daher einen agglutinirten, kurzen Streptococcus mikroskopisch ganz gut von einem in grossen Conglomeraten wachsenden Streptococcus longus unterscheiden. Ferner lassen sich bei Streptokokken unvergleichlich viel höhere Agglutinationswerthe erzielen als bei Pneumokokken; trotzdem aber verläuft die Agglutination bedeutend langsamer. In dieser Beziehung steht sie der Agglutination der Tuberkel- und vor allem derjenigen der Rotzbacillen sehr nahe. Es war mir daher von Nutzen, dass ich die letzteren kurz zuvor durch Herrn Geheimrath Koch kennen gelernt hatte und mich in der Methodik[1], insbesondere was die Beurtheilung des Agglutinationsergebnisses anlangt, daran anschliessen konnte.

Ich habe bereits oben mitgetheilt, dass meine sämmtlichen Streptokokken in der von mir benutzten Ascitesbouillon in kurzen oder mittellangen Ketten unter gleichmässiger Trübung des Mediums und ohne Knäuel- oder Haufenbildung wuchsen, bezw. nachdem sie einige Zeit in diesem Nährboden fortgezüchtet waren, das beschriebene Wachsthum annahmen; irgend erhebliche Unterschiede zwischen den einzelnen Stämmen existirten in dieser Beziehung nicht. Somit war ich einer Hauptschwierigkeit überhoben, indem meine Culturen von vornherein eine gleichmässige Bakterienaufschwemmung darstellten, welche ohne Weiteres zu Agglutinationszwecken geeignet war. Nur ein allerdings ziemlich geringer Boden-

[1] Dieselbe ist beschrieben bei F. K. Kleine: Ueber Rotz. *Diese Zeitschr.* 1903.

satz war vorhanden, dieser wurde zum Agglutiniren nicht mit benutzt, sondern die darüberstehende Flüssigkeit abgegossen. Dieser Flüssigkeit wurde in der Regel noch $^1/_2$ Procent Phenol hinzugefügt, nachdem ich mich überzeugt hatte, dass der Verlauf der Agglutination dadurch in keiner Weise geändert wird. Diese mit Carbol versetzte Agglutinationsflüssigkeit kann man einige Zeit, mindestens 14 Tage im Eisschrank aufheben, ohne dass sie sich in ihrer Agglutinationsfähigkeit verändert; falls sich ein Bodensatz gebildet hat, muss die Flüssigkeit vor dem Gebrauch geschüttelt werden.

Von dieser Flüssigkeit wurde nun jedes Mal 1 ^{ccm} in einem gewöhnlichen Reagensröhrchen mit abgestuften Mengen des Serums bezw. der Serumverdünnung versetzt. Erhält z. B. das erste Röhrchen 0·1, das zweite 0·05, das dritte 0·02 von dem unverdünnten Serum, die nächsten drei je 0·1 bezw. 0·05 und 0·02 eines 10fach-, wiederum 3 Röhrchen dieselben Mengen eines 100fach mit Kochsalz verdünnten Serums (die sich mit einer 100theiligen, 1^{ccm} fassenden Pipette genügend genau abmessen lassen), und füllt man dann jedes Röhrchen mit der Agglutinationsflüssigkeit bis auf 1·0 auf, so hat man die Agglutinationsproben 1:10, 1:20, 1:50 u. s. w. bis 1:5000. Die Proben kommen nun bis zum nächsten Tage in den Brütschrank, am besten lässt man sie dann erst abkühlen, ehe man das Resultat feststellt, da der gebildete Niederschlag nach dem Abkühlen oft deutlicher wird. Ein Röhrchen mit 1·0 der Agglutinationsflüssigkeit ohne Serumzusatz wird als Controle beigegeben.

Am nächsten Tage bietet das Controlröhrchen folgendes Aussehen: ein Theil der Bakterien hat sich, der Schwere folgend, zu Boden gesenkt und füllt als lockere Masse die Kuppe des Reagensglases mehr oder weniger vollständig aus, während die darüberstehende Flüssigkeit, in der immer noch die Hauptmenge der Bakterien suspendirt ist, stark und gleichmässig trübe aussieht. Hält man das Röhrchen hoch und betrachtet es von unten, so sieht man, dass der Bodensatz sich in einer ganz regelmässigen, annähernd kreisförmigen Linie gegen die Flüssigkeit absetzt. Schüttelt man das Röhrchen, so erhält man eine ganz gleichmässig getrübte Flüssigkeit, in der keinerlei Haufen oder Körnchen sichtbar sind.

In den Röhrchen dagegen, welche einen genügenden Zusatz von agglutinirendem Serum erhalten haben, können die suspendirten Bakterien nicht allein dem Gesetze der Schwere folgen, sondern es treten jene specifischen Vorgänge dazwischen, welche als eine specifische Anziehung der Formelemente oder als eine Niederschlags- oder Gerinnselbildung eine verschiedene Deutung erfahren haben. Das Resultat lässt sich in unserem Falle wenigstens am besten mit einer Gerinnselbildung vergleichen: wir finden eine feste, compakte, ziemlich gleichmässig dicke Haut nicht nur

in der Kuppe des Reagensglases, sondern auch höher über dieselbe hinausreichend an der Wandung des Glases ausgebreitet, welche sich in unregelmässiger Linie, oft zackig oder sternförmig gegen die Flüssigkeit absetzt. Die letztere ist bei starker Agglutination völlig klar, bei schwächerer noch mehr oder minder trübe; schüttelt man das Röhrchen, so sieht man wiederum bei den stärkeren Graden der Agglutination grosse, feste Haufen in einer klaren Flüssigkeit schwimmen, bei schwächerer Serumwirkung werden die Haufen kleiner und können schliesslich durch die trübe Zwischenflüssigkeit verdeckt werden. Ich habe daher weder die Klärung der Flüssigkeit, noch die nach dem Schütteln sichtbare Haufenbildung zum Maassstabe genommen, sondern die charakteristische gerinnselartige Beschaffenheit des Bodensatzes; dieselbe tritt, wenn man ein Röhrchen zulgeich mit dem Controlröhrchen von unten her betrachtet, so deutlich zu Tage, dass man bei einiger Uebung über das Resultat nicht mehr zweifelhaft ist.

Die bei der Agglutination zur Verwendung kommenden Stämme waren folgende:

Streptococcus Aronson,
Strept. F, aus einer Phlegmone stammend,
Strept. K, isolirt aus der Milz von einem einer spontanen Infection erlegenen Kaninchen,
Strept. Marmorek, aus Angina stammend,
Scarlatina-Streptococcus Wien (Moser),
Scarlatina-Streptococcus Berlin (Salge & Hasenknopf).

Zunächst wurde durch einige orientirende Versuche festgestellt, dass man schon nach kurzer Vorbehandlung ein stark agglutinirendes Serum erhalten kann, und dass sich die agglutinirende Kraft desselben nicht exclusiv auf denjenigen Streptokokkenstamm bezieht, mit dem das fragliche Thier immunisirt ist, sondern auch auf andere Stämme.

Das bereits erwähnte Kaninchen 10 hatte am 29. XI. eine Injection abgetödteter Cultur des Strept. Aronson, am 7. XII. 0·001 der lebenden Cultur erhalten und eine schwere Reaction durchgemacht. Eine am 15. XII. entnommene Blutprobe agglutinirte den Strept. Aronson bis zu einer Verdünnung 1 : 1000 stark unter vollkommener Klärung der darüberstehenden Flüssigkeit. Die Grenze der Agglutinationsfähigkeit, die jedenfalls noch höher lag, ist in diesem Falle nicht genau bestimmt worden, ebenso wenig wurde die Wirkung dieses Serums auf fremde Culturen untersucht.

Das ebenfalls bereits erwähnte Kaninchen 17 lieferte, nachdem es die erste Dosis lebender Cultur erhalten und ebenfalls eine starke Reaction

durchgemacht hatte, ebenfalls ein gut wirksames Serum. Das Thier war mit dem Strept. F immunisirt worden; sein Serum agglutinirte diesen selben Streptococcus, den von Aronson, sowie den Strept. K in durchaus gleicher Weise bis 1:300.

Die Resultate der Agglutination fielen aus unten zu erörternden Gründen nicht immer so regelmässig aus, wie in dem letzten Falle; bisweilen wirkte ein Serum auf die genannten drei Culturen nicht gleichmässig. Dann war es aber nicht immer der homologe Stamm, der am stärksten beeinflusst wurde, sondern bisweilen wurde ein fremder Stamm wesentlich höher agglutinirt, als der eigene. Auf die Gründe dieser Unregelmässigkeiten werde ich noch eingehen. In jedem Falle ergab es sich aber, dass die agglutinirenden Substanzen des Serums ebenso wenig wie die immunisirenden exclusiv gegen denjenigen Streptococcus gerichtet sind, mit welchem das betreffende Thier behandelt worden ist.

Das Hauptinteresse lag für mich darin, durch die Agglutination über die Stellung der beiden Scarlatinastämme aus Wien und Berlin Klarheit zu gewinnen, da diese Frage durch die Prüfung der immunisirenden Eigenschaften der mir zur Verfügung stehenden Sera nicht hatte gelöst werden können.

Herr Dr. Moser hatte mir in liebenswürdiger Weise zwei Proben seines durch Immunisirung von Pferden mit seinem Scarlatina-Streptococcus gewonnenen Serums übersandt. Dieselben waren „Egmont“ und „Bertram“ signirt; da sie bei einer vorläufigen Prüfung ungefähr gleich gut zu agglutiniren schienen, das Serum „Bertram“ vielleicht noch etwas stärker als das andere, so wurde die Probe „Bertram“ ausschliesslich zu allen Versuchen benutzt. Die agglutinirende Kraft dieses Serums erwies sich in Uebereinstimmung mit den Mittheilungen Moser's als recht hoch. Die von mir gefundenen Werthe liegen allerdings niedriger als die von Moser selbst angegebenen, doch beruht diese Differenz wohl auf der verschiedenen Methode der Untersuchung, indem Moser die Grenzwerthe der Reaction durch mikroskopische Beobachtung bestimmte, während ich ausschliesslich das oben beschriebene Verfahren der makroskopischen Beurtheilung anwandte. Auch bei der Wiener Cultur habe ich mich nochmals überzeugt, dass der Verlauf der Reaction durch Zusatz von 1 Procent Phenol in keiner Weise beeinträchtigt wird.

Das Wiener Serum „Bertram“ ergab mit der Wiener Scarlatina-Cultur nach dieser Methode geprüft als Grenzwerth 1:50000. In dieser Verdünnung war im Vergleich mit der Controle die Bildung des specifischen gerinnselartigen Niederschlages am Boden des Röhrchens noch eben deutlich zu erkennen; die darüber stehende Flüssigkeit war dabei dicht getrübt, sie hellte sich erst in den stärkeren Concentrationen immer mehr auf, so

dass etwa die Röhrchen von 1:5000 an völlig geklärt waren, während gleichzeitig der Niederschlag immer compacter wurde.

Dasselbe Serum agglutinirt den aus der Heubner'schen Klinik stammenden Scarlatina-Streptococcus ebenfalls sehr stark, jedoch nicht ganz so weit wie den Wiener, nämlich bis 1:20000.

Alle übrigen Stämme meiner Streptokokken wurden von dem Wiener Serum bei gleichzeitiger Prüfung in ausserordentlich viel geringerem Grade agglutinirt: die Stämme F und Aronson zeigten auch bei 1:100 gar keine Klärung der Flüssigkeit, dagegen einen unverkennbaren, aber ziemlich schwachen specifischen Niederschlag, der bei 1:500 noch ganz schwach, darüber hinaus nicht mehr erkennbar war, der Streptococcus K agglutinirte 1:100 ganz schwach, darüber hinaus nicht mehr; der Marmorek'sche Coccus wurde nur bis 1:500 hinab geprüft und zeigte in dieser Verdünnung gar keine Beeinflussung. Bei einer späteren Prüfung agglutinirte der Streptococcus F auch 1:100 gar nicht mehr, während der Wiener Streptococcus bei einer Reihe von Versuchen stets vollkommen denselben Werth ergab.

Das angeführte Resultat konnte zunächst den Anschein erwecken, als seien die in dem Wiener Scarlatinaserum enthaltenen Agglutinine specifisch gegen die Wiener und die Berliner Scarlatina-Streptokokken gerichtet. Die ganz unvergleichlich schwächere, wechselnde Beeinflussung anderer Streptokokken konnte mit der partiellen Agglutination, wie wir sie bei cholera- und typhusähnlichen Bacillen kennen, verglichen werden; ebenso wenig wäre es nach der bei Cholera und Typhus gemachten Erfahrung auffallend gewesen, dass die beiden Stämme aus Wien und Berlin etwas abweichende Werthe ergaben.

Ehe ich jedoch auf Grund dieser Agglutinationsergebnisse etwa den genannten beiden aus Scarlatina stammenden Streptokokken eine Ausnahmestellung gegenüber allen anderen zuwies, glaubte ich alle anderen Ursachen ausschliessen zu müssen, die eine solche Differenz hätten erklären können.

Mit der wichtigste Factor bei der Agglutination ist bekanntlich die Virulenz der betreffenden Culturen (Pfeiffer und Kolle); bei Typhus- und Cholerabakterien werden im Allgemeinen avirulente Culturen stärker beeinflusst als virulente, während bei den Pneumokokken das umgekehrte Verhältniss herrscht.

Es galt nun, sich über das Verhältniss der Virulenz zur Agglutinirbarkeit bei Streptokokken Klarheit zu verschaffen.

Während meine Culturen sämmtlich virulent waren (wenn auch der Grad der Virulenz im Laufe dieser Versuche öftere Schwankungen zeigte), erwiesen sich die beiden Scarlatinastämme aus Wien und aus Berlin bei

Prüfung an Mäusen als so avirulent, dass 0,25 Bacillencultur intraperitoneal unwirksam war. Von dem Berliner Streptococcus tödtete einmal 1,0 eine Maus in 48 Stunden, wobei sich die Streptokokken reichlich im Blute fanden, es gelang jedoch nicht, weitere Passagen zu machen, indem eine Maus, die mit einem Tropfen des Blutes der ersten inficirt wurde, am Leben blieb. Der Versuch, diesen Streptococcus durch fortgesetzte Passagen virulent zu machen, erschien demnach zum Mindesten als unsicher und zeitraubend, und ich schlug daher den umgekehrten Weg ein, nämlich meine vorher virulenten Streptokokken abzuschwächen und dann ihre Agglutination zu prüfen. Die Abschwächung geschah einfach dadurch, dass von Culturen, die einige Wochen im Laboratorium bei Zimmertemperatur, z. B. in der Nähe des Fensters gestanden hatten, frische Culturen in Ascitesbouillon angelegt, und nach 24 stündigem Wachstum geprüft wurden, zum Theil gleichzeitig mit einer virulenten frisch aus dem Thier stammenden Cultur desselben Streptococcus.

So wurden zwei Culturen des Streptococcus F, eine virulente und eine abgeschwächte gleichzeitig mit dem Wiener Serum geprüft: die abgeschwächte wurde bis 1:20000, also ungefähr so stark wie der Berliner Scarlatinastamm agglutinirt, die virulente zeigte an demselben Tage auch in der Verdünnung 1:100 gar keine Agglutination!

Wenn schon dieses Ergebniss ganz eindeutig war, so wurde es durch den folgenden Versuch in interessanter Weise ergänzt. Ich machte mit der abgeschwächten Cultur F mehrere Passagen durch Mäuse, und als ich nach kaum 8 Tagen denselben Stamm wieder prüfte, hatte er die leichte Agglutinirbarkeit wieder verloren und verhielt sich so wie früher.

Es ist gar nicht nothwendig, dass der abgeschwächte Stamm seine Virulenz völlig verliert, und ich möchte auch gar nicht eine völlige Parallelität zwischen Virulenz und Agglutination behaupten: in dem angeführten Falle z. B. war der abgeschwächte Stamm F immer noch erheblich virulenter als die beiden Scarlatinastämme.

In derselben Weise gelang es mir, den Aronson'schen Streptococcus so zu modificiren, dass bei gleichzeitiger Prüfung mit dem Wiener Serum die abgeschwächte Modification ebenfalls bis 1:20000 deutlich, 1:50000 noch andeutungsweise agglutinirt wurde, während die virulente Modification in der Verdünnung 1:500 ein völlig negatives Resultat ergab. Auch vom Streptococcus K erhielt ich einen abgeschwächten Stamm, der allerdings nicht so hoch wie die vorgenannten, aber doch bis 1:5000 stark agglutinirt wurde.

Hiernach unterliegt es für mich keinem Zweifel, dass die Agglutinirbarkeit bei den Streptokokken ausserordentliche Schwankungen zeigt, die mindestens bis zu einem gewissen Grade mit den Virulenzschwankungen

Hand in Hand gehen, indem abgeschwächte Culturen in der Regel viel stärker agglutinirt werden, als vollvirulente. Irgend ein Beweis für eine specifische Bedeutung der aus Scarlatina gezüchteten Streptokokkenstämme ist durch Agglutinationsversuche bisher nicht geliefert worden.

Die vorstehenden Untersuchungen mussten aus äusseren Gründen vorzeitig abgebrochen werden und ich hoffe, dieselben später wieder fortsetzen zu können. Insbesondere war es mir unmöglich, Kaninchen längere Zeit und mit höheren Dosen zu immunisiren, und zu sehen, ob sich der Gehalt des Blutes an specifischen Stoffen dadurch erheblich steigern lässt. Ferner war es mir nicht möglich, das Blut von Scarlatinareconvalescenten auf seine immunisirenden und agglutinirenden Eigenschaften gegenüber verschiedenen Streptokokken zu prüfen; auch ein aus menschlichem Erysipel stammender Streptococcus stand mir zur Zeit nicht zur Verfügung.

Aus meinen bisherigen Versuchen glaube ich jedoch zu folgenden Schlussfolgerungen berechtigt zu sein:

1. Es gelingt leicht, Kaninchen nach derselben Methode wie gegen Pneumokokken auch gegen relativ hohe Dosen von hochvirulenten Streptokokken zu immunisiren.

2. Das Serum solcher Thiere enthält schon nach kurzer Vorbehandlung sowohl immunisirende, als auch agglutinirende Stoffe in erheblicher Concentration.

3. Beide Arten specifischer Stoffe sind nicht nur gegen denselben Streptococcus gerichtet, mit welchem das betreffende Thier immunisirt wurde, sondern ebenso gut gegen andere Streptokokken verschiedener Herkunft.

4. Avirulente Streptokokken werden ausserordentlich viel stärker agglutinirt, als virulente.

5. Ein Beweis für die Specifität der aus Scharlachfällen isolirten Streptokokken ist durch Immunisirungs- und Agglutinationsversuche bisher nicht erzielt worden.

[Aus dem Institut für Infectionskrankheiten in Berlin.]
(Director: Geh. Med.-Rath Prof. Dr. R. Koch.)

Ueber Rotz.

Von

Stabsarzt Dr. **F. K. Kleine.**

Aus Anlass von Arbeiten, die im Institut ausgeführt wurden, um die Verwerthbarkeit der Agglutination zur Rotzdiagnose zu erproben, richtete sich die Aufmerksamkeit auch auf einige andere Fragen zur Kenntnis des Rotzbacillus. Insbesondere wurde untersucht, ob es möglich ist, den Bacillus seiner Virulenz gänzlich zu berauben und ob man mit der üblichen Methode eine sichere Immunitat bei Meerschweinchen erzeugen kann. Da aus äusseren Gründen die Versuche auf längere Zeit unterbrochen werden müssen, werden die Resultate schon jetzt veröffentlicht.

Dass der Bacillus mallei bei Züchtung auf künstlichem Nährboden die Virulenz mehr oder weniger verliert, ist eine bekannte Thatsache. Viele interessante Beobachtungen über die Morphologie sind gerade an avirulenten Stämmen gemacht. So erwähnt z. B. Conradi[1] in seiner Arbeit über die Hyphomycetennatur des Rotzbacillus ausdrücklich, dass als Ausgangsmaterial ein Stamm diente, der seit geraumer Zeit schon für die Institutssammlung in Strassburg fortgezüchtet war und dem zu Folge die Virulenz völlig verloren hatte. Selbst die subcutane oder intraperitoneale Einverleibung von Culturmengen bis zu 10 ccm zog bei Meerschweinchen keine Krankheitserscheinungen nach sich.

Die mir zur Verfügung stehenden Culturen, die zum Theil schon Jahre lang fortgezüchtet waren, inficirten dagegen bei intraperitonealer

---

[1] Conradi, Die Hyphomycetennatur des Rotzbacillus. *Diese Zeitschrift* Bd. XXXIII.

Einverleibung selbst sehr kleiner Dosen — $^1/_{1000}$ bis $^1/_{1000000}$ Oese — Meerschweinchen ohne Weiteres. Nach dem Straus'schen Vorgang wurden stets männliche Thiere benutzt, da man an der Hodenschwellung das Einsetzen der Krankheit rasch und leicht erkennt. Eine alte Beobachtung von M. Preusse[1], die allerdings noch aus jener Zeit stammt, wo manche Autoren Sporenbildung des Rotzbacillus annahmen, schien darauf hinzuweisen, dass die Anwendung hoher Temperaturen schneller eine Abschwächung herbeiführt. Preusse bemerkte nämlich bei einigen Kartoffelculturen, die sehr hohen (?) Temperaturen ausgesetzt waren, in der Tiefe des Nährbodens sporenähnliche Gebilde. Bei einem Impfversuch, den Preusse an Meerschweinchen vornahm, entwickelte sich kein Rotz. Um zu dem gleichen Resultat zu gelangen, wurde einer meiner Stämme, der einige Monate im Laboratorium fortgezüchtet war, dauernd in einem Brütschrank von 42° C. gehalten, — ohne dass selbst nach Monaten eine sichtbare Abnahme der Virulenz für Meerschweinchen bei intraperitonealer Einverleibung eingetreten wäre. Setzte ich dagegen einen älteren Stamm, der als weniger virulent galt, nur 3 Stunden einer Temperatur von 50° C. aus und impfte dann über, so wuchsen nach 2 Tagen Bacillen, die für abgeschwächten Rotz gelten konnten, da sie bei intraperitonealer Injection selbst grosser Mengen Meerschweinchen nicht inficirten. Die Bacillen waren etwas grösser und dicker als Rotz gewöhnlich ist. Ausserdem wurde Sporenbilduug beobachtet. Wie interessant dies Ergebniss besonders im Hinblick auf die Mittheilung von Preusse auch war, so liess doch der Verdacht, dass es sich um zufällige Verunreinigungen handelte, sich nicht von der Hand weisen, obwohl das mikroskopische Bild der Stammcultur diese Vermuthung nicht rechtfertigte.

Um eine Entscheidung herbeizuführen, wurde die Agglutination benutzt und zwar in der Weise, wie sie Hr. Geheimrath R. Koch bei Rotz anwendet und wie sie — wenn auch mit Modificationen — für alle Bakterien mit Vortheil zu gebrauchen ist.

Drei bis vier gut gewachsene Agarculturen werden im Brütschrank bei 60° abgetödtet. Dann giesst man je 2 ^{ccm} Phenolkochsalzlösung 0·5 Procent Phenol und 0·85 Procent Chlornatrium darauf und kratzt die Bacillen mit einer Platinöse ab. Die Aufschwemmungen giesst man zusammen in einen Messcylinder und füllt mit Phenolkochsalzlösung so weit auf, bis die Flüssigkeit nur noch einen schwach milchigen Farbenton hat.

---

[1] Preusse, Beiträge zur Aetiologie der Rotzkrankheit. *Berliner thierärztl. Wochenschrift.* 1889.

Auf eine Agarcultur werden 40 bis 50 ccm Phenolkochsalzlösung gerechnet.[1] Um gröbere Partikelchen zu entfernen, wird rasch durch ein dünnes Filter filtrirt; dann ist die „Testflüssigkeit" zum Gebrauch fertig und wird mit dem bezüglichen Serum versetzt. Beim Anlegen der einzelnen Verdünnungen hat man darauf zu achten, dass jedes Reagensglas nicht mehr als höchstens 3 ccm Flüssigkeit enthält, da sonst die Deutlichkeit der Agglutination beziehungsweise Präcipitation leicht Schaden leidet. Haben wir ein stark agglutinirendes Serum, so verdünnen wir es vor dem Gebrauch mit Bouillon 1 : 10 oder gar 1 : 100. 0·2 ccm Serum (1 : 10) und 1 ccm Testflüssigkeit stellen dann eine Verdünnung von 1 : 50; 0·1 Serum und 1 ccm Testflüssigkeit eine von 1 : 100, 0.05 Serum und 1 ccm Testflüssigkeit eine solche von 1 : 200 dar u. s. w. Auf ungefähr 20 Stunden kommen die Reagensgläser mit ihrem Inhalt in einem Brütschrank von 37°. Nach dieser Zeit hat sich, sofern das Serum für die Bacillen specifisch war, das Aussehen gänzlich verändert. Die ersten Verdünnungen sind wasserklar geworden; in einem Häutchen mit unregelmässigen sternförmigen Grenzen liegen die Bacillen am Boden. Stärkere Verdünnungen sind nicht ganz geklärt, doch ist auch hier für den geübten Beobachter die eingetretene Agglutination unschwer an den unregelmässigen Grenzen des Bodensatzes zu erkennen. Die Controle, die unter allen Umständen anzusetzen ist, hat die ursprüngliche milchige Farbe der Testflüssigkeit bewahrt. Ist die Testflüssigkeit zu concentrirt bereitet, d. h. hat man auf eine Agarcultur zu wenig Phenolkochsalzlösung genommen, so findet sich auch in dem Controlglase ein Satz von zu Boden gesunkenen Bacillen, die dem Gesetz der Schwere gefolgt sind. Hier hat der Bodensatz aber eine runde, knopfförmige Gestalt, die von der sternförmigen der agglutinirten Bakterien leicht zu unterscheiden ist.

Ein specifisches Rotzserum erhielt ich, indem ich Ziegen oder Eseln die Aufschwemmung einer gut gewachsenen abgetödteten Agarcultur in die Vena jugularis spritzte. Nach 8 Tagen wurde die Injection wiederholt. Nach weiteren 8 bis 10 Tagen wurde Blut entnommen, dessen Serum nun Rotzbacillen bis zu einer Verdünnung von 3000 agglutinirte, bis zur Verdünnung von 500 war die Testflüssigkeit völlig geklärt. Ein Mal gelang es mir ein Ziegenserum zu gewinnen, das bis 20000 agglutinirte; bis 5000 wurde die Testflüssigkeit vollkommen klar. — Durch Vergrösserung der injicirten Dosis ist gewöhnlich eine Vermehrung der Agglutinationsfähigkeit nicht zu erzielen, im Gegentheil beobachtete ich oft ein Herabsinken.

[1] D. h. natürlich nur bei Rotz. Die Quantität der Phenolkochsalzlösung, die verwendet werden muss, wird bei den einzelnen Bakterienarten je nach der Dichtigkeit ihres Wachsthums verschieden sein.

Mit einem Rotzserum also wurde die gewonnene „abgeschwächte“ Cultur auf ihre Echtheit in der beschriebenen Art geprüft.

Sofort zeigte sich, dass die Bacillen nicht im Geringsten agglutinirt werden. Andererseits hatte das Serum von einem mit dem fraglichen Stamm vorbehandelten Kaninchen keinerlei Einwirkung auf eine aus Rotzbacillen hergestellte Testflüssigkeit. Es handelte sich demnach um eine rotzähnliche Verunreinigung.

Da auch durch allerlei Modificationen der Temperaturen keiner meiner Stämme sich seiner Virulenz berauben lassen wollte, ferner eine Behandlung mit Rindergalle, Phenol u. s. w. ohne den gewünschten Erfolg blieb, wandte ich mich mit der Bitte um Zusendung avirulenter Culturen an Laboratorien, wo ich das Vorhandensein solcher vermuthen konnte. Von 6 Stämmen, die ich erhielt,[1] waren einer virulent, drei ganz und einer fast avirulent. Letzterer erwies sich indessen als stark verunreinigt. Nachdem mit den üblichen Methoden eine Reincultur gewonnen war, stellte sich heraus, dass bei intraperitonealer Injection von $^1/_{1000}$ Oese Meerschweinchen in einigen Tagen getödtet wurden. Bei den anderen 3 Stämmen, die makroskopisch wie mikroskopisch mehr oder weniger Aehnlichkeit mit Rotz besassen, liess sich durch die Agglutination nachweisen, dass sie mit diesem Bacillus nicht identisch waren. Sie wurden von dem specifischen Serum nicht agglutinirt.

Eine Cultur, die mir Hr. Dr. Kisskalt, Assistent am Giessener hygienischen Institut liebenswürdiger Weise übersandt hatte, bot in anderer Beziehung viel Interesse.

Im hängenden Tropfen von Leitungswasser zeigten die Bakterien dieselbe heftige Molecularbewegung wie echter Rotz, in Bouillon lagen sie regungslos im dichten Gewirr, Diphtheriebacillen ähnlich, da. Die verschiedenen Culturverfahren boten geringe, doch immerhin deutliche Abweichungen vom Wachsthum des Bac. mallei. Auf Agar sah die Cultur weisser aus; auf Glycerin und Kartoffeln breitete sie sich über die Grenzen der Impfstelle aus. Milch wurde meist etwas schneller zur Gerinnung gebracht, Gelatineplatten erweichten etwas früher. Hier waren die Colonieen grösser, dunkler, weniger rund und weniger gut begrenzt. In Bouillon wuchsen die Bacillen „agglutinirt“; nach Gram entfärbten sie sich. Meerschweinchen erkrankten mit Hodenentzündung bei intraperitonealer Infection, doch schien es, als ob ausser den Hoden die inneren Organe weniger leicht als beim Rotz erkranken. — Die Prüfung auf Agglutination ist, da die Bacillen, wie gesagt, die Neigung haben, zusammengeballt zu wachsen, nicht ganz einfach. Stellt man genau in der oben angegebenen

[1] Der interessante Strassburger Stamm war leider nicht mehr vorhanden.

Weise von Agarculturen eine Testflüssigkeit her, so ist diese vollkommen unbrauchbar, da schon nach wenigen Stunden sämmtliche Bakterien zu Boden gesunken sind und die darüber stehende Flüssigkeit vollkommen geklärt ist. Eher kommt man zum Ziel, wenn man Bouillonkölbchen beimpft und sie 2 Tage lang wiederholt schüttelt. Am dritten Tage kommen sie auf mehrere Stunden in einen Brütschrank von 60°. Dann wird vorsichtig, damit der Bodensatz sich nicht erhebt, durch ein gutes Filter filtrirt. Das Filtrat ist als Testflüssigkeit bisweilen wohl zu benutzen. Während vom hochwerthigen Rotzserum eine so hergestellte Rotzbouillon bis 1000 vollkommen geklärt wird, sehen wir in dem mit dem fraglichen Stamm beschickten Röhrchen nur eine theilweise Aufhellung bis 400, die als Agglutination um so weniger anzusprechen ist, da das Serum einer gegen Tuberculose immunisirten Ziege dieselbe Erscheinung hervorruft.

Am besten wird die Testflüssigkeit, wenn wir die abgetödteten Bouillonculturen centrifugiren und den wiederholt mit Kochsalzlösung ausgewaschenen Bodensatz in einer Reibschale sorgfältig verreiben, um dann zu filtriren. Diese Testflüssigkeit sah ich von Rotzserum nicht agglutinirt werden, während sie mit dem fraglichen Stamm selbst erzeugtes Serum bis zu einer Verdünnung von 1000 vollständig agglutinirte. Umgekehrt zeigte dieses Serum keine Einwirkung auf eine mit Rotzbacillen hergestellte Testflüssigkeit. Nach unseren heutigen Kenntnissen vom Wesen der Agglutination scheint es ausgeschlossen, dass die beschriebene Cultur echter Rotz ist, vielleicht wäre der Name Pararotz nicht unangebracht. Um den von Kutscher[1] gefundenen Bacillus kann es sich bei den mehrfachen, erheblichen Abweichungen kaum handeln. Der Nocard'sche Erreger des Pseudorotzes[2], für dessen freundliche Uebersendung ich Hrn. Professor Dr. Nocard zu vielem Danke verpflichtet bin, ist von jenem „Pararotz" vollständig verschieden.

Aus meinen Untersuchungen geht hervor, dass avirulente Rotzstämme bei Weitem nicht so häufig sind, wie man im Allgemeinen annimmt. Ich selbst habe trotz vieler Bemühungen keinen in meine Hände bekommen können. Durch Züchtung bei hohen Temperaturen dem Bac. mallei seine Virulenz zu rauben, gelang nicht.

Eigentlich war geplant, so abgeschwächte Bacillen später zu Immunisirungszwecken zu benutzen. Denn dass eine Immunisirung auf den gewöhnlicheren Wegen nicht zum Ziele führen würde, konnte man nach

---

[1] Kutscher, Zur Rotzdiagnose. *Diese Zeitschrift.* 1896.

[2] E. Nocard, Sur une lymphangite ulcéreuse simulant le farcin morveux chez le cheval. *Annales de l'Institut Pasteur.* 1896. Nr. 11.

Prüfung der bezüglichen Litteraturangaben fast vermuthen. Theilweise stützen sie sich nämlich auf Beobachtungen, die an nur wenigen Thieren gemacht wurden, theilweise stehen sie mit einander im Widerspruch. Ich will nur einige, wichtige Angaben mittheilen.

Finger[1] glaubt aus seinen an Kaninchen gemachten Versuchen den Schluss ziehen zu dürfen, dass intravenöse Injectionen sterilisirter Rotzculturen beim Kaninchen eine 3 bis 6 Wochen dauernde Immunität gegen virulenten Rotz erzeugt. Diese Immunität äussert sich in abortivem Verlauf wiederholter örtlicher Impfungen, die nicht von Allgemeininfection gefolgt sind. Erst nach der Zeit von 3 bis 6 Wochen ergiebt die Impfung typische, von Allgemeininfection gefolgte Knoten. Sadowsky[2] spritzte vier Katzen und einem Füllen bei 62° C. sterilisirte Bouillonculturen des Rotzes subcutan ein und 20 Tage später impfte er die Thiere mit virulentem Rotz. Die zwei Controlkatzen gingen schon nach 6 Tagen an Rotz zu Grunde, während von den mit sterilisirten Culturen vorbehandelten eine nach 6, zwei nach 13 Tagen zu Grunde gingen; die vierte Katze blieb am Leben und trug nur eine passagere Localaffection davon. Das Füllen erhielt drei Injectionen von 15, 20, 30 ^{ccm} und blieb nach der 20 Tage nach der letzten Injection erfolgten Impfung mit Rotzbacillen vollkommen gesund, während das Controlthier zu Grunde ging. V. Babes[3] konnte aus Rotzcultur eine Substanz gewinnen, welche sowohl Immunität erzeugte, als auch ausgebrochene Rotzkrankheit heilte. Letzteres geschah bei Meerschweinchen und zwei chronisch kranken Pferden. Später fand er[4], dass mit wachsenden Dosen von Mallein und mit abgetödteten Rotzbacillen behandelte Thiere, besonders Esel ein Serum liefern, welches eine Präventivwirkung besitzt und auch den schon ausgebrochenen Rotz der Meerschweinchen zu heilen vermag. Straus[5] immunisirte durch intravenöse Einführung kleiner Dosen von Rotzbacillen Hunde soweit, dass sie selbst grössere Quantitäten ertrugen, ohne dass eine Allgemeinerkrankung eingetreten wäre. Doch diese Immunisirung war keine vollständige. Nach

[1] Finger, *Zur Frage der Immunität und Phagocytose beim Rotz.* Wien 1889.

[2] Sadowsky, Immunisirungsversuche mit Rotzculturen. *Russkaia Medicina.* 1891. Nr. 8. (Russisch.) — Ref. Baumgarten's *Jahresbericht.*

[3] V. Babes, Observations sur la morve. *Arch. de méd. expériment.* 1891. — Die Stoffwechselproducte der Rotzbacillen. *Archiv für wissenschaftl. und praktische Thierheilkunde.* 1892.

[4] V. Babes, P. Rigler et C. Podasca, Sur les Toxines de la morve et leur rapport avec les bacilles morveux et le sérum antimorveux. *Arch. des Sciences méd.* 1897.

[5] Straus, Sur la vaccination contre la morve. *Compt. rend de l'Acad. des sciences.* T. CVIII.

Semmer tilgte die intravenöse Injection[1] von abgetödteten Culturen des Bac. mallei bei Katzen und Meerschweinchen die Prädisposition für Rotz nicht. Auch die Einspritzungen von Rinderblutserum blieb ohne Wirkung. Chenet und Picq[2] dagegen brachten durch Behandlung mit Rinderserum Impfrotz bei Meerschweinchen in einer grösseren Anzahl von Fällen zur Heilung, oder verzögerten doch den Eintritt des Todes. Bonome und Vivaldi[3] glaubten durch Cadaverin, Pentamethylendiamin, einen günstigen Einfluss auf den Krankheitsprocess auszuüben. Bonome sah auch nach Malleïnbehandlung Besserung[4] eintreten.

Sacharow[5] fand, dass die Stoffwechselproducte der Rotzbacillen gegen Rotz nicht immunisiren, sondern im Gegentheil die Disposition zur Erkrankung steigern. Auch Schattenfroh[6] konnte einen therapeutischen Einfluss des Malleïns bei erkrankten Meerschweinchen nicht erkennen. Semmer[7] immunisirte durch Beibringung von ca. 500 grm Malleïn in 4 bis 8 Monaten Pferde soweit, dass sie durch Impfung nicht mehr inficirt wurden. Das Blutserum solcher Pferde verleiht nur eine vorübergehende Immunität, seine Einwirkung auf virulente Rotzbacillenculturen vermindert aber progressiv deren Virulenz und hebt sie schliesslich, ähnlich wie das Rinderblutserum, ganz auf. Semmer vergleicht dies Verfahren der „Mitigation" mit dem von R. Koch zur Abschwächung des Rinderpestcontagiums angewendeten, unterlässt aber Beweise für die Brauchbarkeit zu geben.

Ueberblicken wir diese Litteraturangaben, so sehen wir, dass sie sich, wie schon gesagt, zum Theil direct widersprechen. Dieser Widerspruch in den Versuchsergebnissen lässt sich wohl zwanglos auf die wechselnde

---

[1] E. Semmer, Sur la valeur diagnostique prophylactique et thérapeutique de la malléine et d'autres substances. *Arch. des sciences biologiques.* Publiées par l'Institut Imp. de Méd. expér. à St. Pétersburg. 1892.

[2] Chenet et Picq, De l'action bactéricide du sérum de sang des bovidés sur le virus morveux et de l'action curative de ce sérum dans la morve expérimentale du cobaye. *Compt. rend. de la Société de biologie.* 1892.

[3] Bonome und Vivaldi, *Deutsche med. Wochenschrift.* 1892.

[4] A. Bonome, Neue Beobachtungen über die diagnostische und therapeutische Wirkung der Stoffwechselproducte des Rotzbacillus bei der Rotzinfection des Menschen und der Thiere. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1894. Nr. 36 ff.

[5] Sacharow, Ueber den Einfluss der Stoffwechselproducte der Rotzbacillen auf den thierischen Organismus u. ihre immunisirenden Eigenschaften. *Archiv f. Veterin.-Medicin.* 1893. Bd. II.

[6] A. Schattenfroh, Ueber die Wirkungen von Bakterienproteïnen auf rotzkranke Meerschweinchen mit besonderer Berücksichtigung des Malleïns. *Diese Zeitschrift* Bd. XVIII.

[7] E. Semmer, Malleïn und Tuberculin. *Oesterr. Monatsschrift für Thierheilkunde.* 1898.

Virulenz des Rotzbacillus zurückführen. Löffler[1] z. B. und mit ihm die meisten Autoren halten das Kaninchen für ziemlich unempfänglich gegen Rotz. Sacharow[2] dagegen ist durchaus anderer Ansicht. Babes[3] macht die Beobachtung, dass Kaninchen, mit einer Platinnadel am Ohr mit frischer Cultur geimpft, oft an Rotz sterben, ohne dass Knötchenbildung eintritt. Im Blute finden sich dann Rotzbacillen. Auch Gamaleia[4] sieht Kaninchen unter septicämischen Erscheinungen sterben. Er glaubt zwar, dass er durch Zieselmäusepassage die Virulenz seiner Cultur erheblich gesteigert hat, doch fehlen hinreichende Controlen über die ursprüngliche Pathogenität. — Als ein für Rotz hochempfängliches Thier gilt das Meerschweinchen. Um so bedeutungsvoller ist es, dass Kitt in Uebereinstimmung mit Nocard beobachtet, wie Meerschweinchen bei subcutaner Impfung von rotzbacillenhaltigem Eiter, ja selbst von sicheren Reinculturen nicht rotzig werden oder nur geringfügige, abheilende Geschwüre bekommen. Kitt[5] besass im Laufe eines Jahres gegen ein Dutzend Meerchweinchen, welche, wiederholt mit Rotz geimpft, im obigen Sinne abortiv oder gar nicht krank wurden, aber doch nicht immer waren, sondern später bei Verwendung höher virulenten Materials inficirt wurden. Ueber die spontane Abheilung von experimentellem Rotz bei Pferden berichtet Nocard.[6]

Unter diesen Umständen ist es verständlich, dass bisweilen ein Forscher Zeichen der eingetretenen Immunität oder Heilungsvorgänge erblickt, während in Wahrheit seine Erfolge lediglich der mangelnden Virulenz des Krankheitserregers nach individuellen Verschiedenheiten der Versuchsthiere zuzuschreiben sind. Will man erfahren, ob eine Behandlungsweise einen Einfluss ausübt, so muss man eine Applikationsmethode wählen, die stets noch mit Sicherheit inficirt. Aus dem Grunde wendeten wir wieder die intraperitoneale Injection kleinster Mengen von Rotzbacillen bei männlichen Meerschweinchen an. Wir beschränkten uns auf Immunisirungsversuche. Da diese zu einem negativen Ergebniss führten, glaubten wir von der Behandlung kranker Thiere von vornherein Abstand nehmen zu können. Es wurden 140 Meerschweinchen gebraucht.

[1] A. a. O.

[2] O. Sacharow, Beiträge zur Biologie des Rotzcontagiums. *Archiv f. Veterinärwissenschaft.* 1893.

[3] V. Babes, Observations sur la morve. *Arch. de Méd. expérim. et d'Anatomie.* 1891.

[4] Gamaléia, Sur l'exaltation de la virulence du bacille morveux. *Annales de l'Institut Pasteur.* 1890.

[5] Kitt, Pseudorotz. *Monatshefte für praktische Thierheilkunde.* Bd. VIII.

[6] Nocard, Autopsie de chevaux morveux guéris. *Recueil de Méd. vétér.* 1897.

Sobald eine deutliche Anschwellung der Hoden eintrat und sie ihre freie Beweglichkeit in der Bauchhöhle eingebüsst hatten, wurde in der Regel das Thier getödtet. Die Thatsache, dass trotz Vorbehandlung die Infection erfolgte, genügte uns meistens. Ich manchen Fällen indessen warteten wir auch den spontanen Eintritt des Todes ab, um uns zu vergewissern, dass der Krankheitsverlauf keine ungewohnte Neigung zur Heilung zeigte. Die Immunisirung wurde versucht mit abgetödteten und lebenden Bacillen, mit Rinderserum und einem specifischen, hochagglutinirenden Ziegen- bezw. Eselserum. Für jede Art will ich einige wenige Beispiele vorführen.

I. Abgetödtete Bacillen.

Hier wurden theils gut gewachsene 2 tägige Agarculturen, theils viele Wochen alte Bouillonculturen benutzt. Letztere in der Hoffnung, dass sie eine höhere Giftigkeit als junge Culturen besässen. Abgetödtet wurden die Bacillen im Brütschrank bei 60°. Den zur Infection gebrauchten Stamm hielten wir, um ihn nach Möglichkeit abzuschwächen, dauernd bei einer Temperatur von 40.°

Versuch I. Meerschweinchen, ungezeichnet, 300 ^{grm} schwer.

11\. X. 1902. 2 tägige Agarcultur abgetödtet intraperitoneal injicirt.
16\. X. „ „ „ „ „
23\. X. „ „ „ „ „
3\. XI. „ „ „ „ „
12\. XI. Eine ganz kleine Oese lebend intraperitoneal injicirt.
15\. XI. Hodenentzündung.
20\. XI. Gestorben. Todesursache: Rotz.

Versuch II. Meerschweinchen, rechte Seite blau, 300 ^{grm} schwer.

11\. X. 2 tägige Agarcultur abgetödtet intraperitoneal injicirt.
16\. X. „ „ „ „ „
23\. X. „ „ „ „ „
3\. XI. „ „ „ „ „
12\. XI. Eine ganz kleine Oese lebend intraperitoneal injicirt.
14\. XI. Hodenentzündung.
16\. XI. Gestorben. Todesursache: Rotz.

Versuch III. Meerschweinchen, rechte Seite roth, 310 ^{grm} schwer.

11\. X. Alte Bouilloncultur (5 ^{ccm}) abgetödtet intraperitoneal injicirt.
16\. X. „ „ (5 ^{ccm}) „ „ „
23\. X. „ „ (5 ^{ccm}) „ „ „
3\. XI. „ „ (5 ^{ccm}) „ „ „
12\. XI. Eine ganz kleine Oese lebend intraperitoneal injicirt.
14\. XI. Hodenentzündung.
17\. XI. Gestorben. Todesursache: Rotz.

Versuch IV. Meerschweinchen, Stirn roth, 400 grm schwer.

11. X. Alte Bouilloncultur (5 ccm) abgetödtet intraperitoneal injicirt.
16. X. „ „ (5 ccm) „ „ „
23. X. „ „ (5 ccm) „ „ „
3. XI. „ „ (5 ccm) „ „ „
12. XI. Eine ganz kleine Oese lebend intraperitoneal injicirt.
15. XI. Hodenentzündung.
20. XI. Gestorben. Todesursache: Rotz.

Versuch V. Meerschweinchen, rechte Seite roth, 400 grm schwer.

25. IX. 2 tägige Agarcultur abgetödtet intraperitoneal injicirt.
8. X. Alte Bouilloncultur „ „ „
16. X. 2 tägige Agarcultur „ „ „
23. X. Eine ganz kleine Oese lebend intraperitoneal injicirt.
27. X. Hodenentzündung.
29. X. Getödtet.

Controle. Meerschweinchen, linke Seite roth, 420 grm schwer.

12. XI. Eine ganz kleine Oese lebend intraperitoneal injicirt.
15. XI. Hodenentzündung.
18. XI. Gestorben. Todesursache: Rotz.

Wir sehen, dass die vier Mal wiederholte Injection einer abgetödteten ganzen Agarcultur oder von 5 ccm einer alten Bouilloncultur nicht im Stande ist, ein Meerschweinchen vor der Injection mit einer geringen Menge lebender Bacillen zu schützen.

II. Lebende Bacillen.

Da es nicht gelang, einen avirulenten Stamm zu züchten, versuchte ich vor der Injection die Bacillen, ohne sie abzutödten, so zu schädigen, dass sie nicht mehr im Stande waren zu inficiren. Dies liess sich auf folgende Weise erreichen. Zu 5 ccm Bouillon wurden 1·5, 1·8, 2·0 ccm u. s. w. Rindergalle zugesetzt. Nach dem Sterilisiren verrieb ich in den einzelnen Gläsern drei grosse Oesen Rotz. Nach 2 tägigem Stehen im Brütschrank bei 37° waren die Bacillen zum Theil — je nach der Menge der zugefügten Galle — abgetödtet. Selten trifft es sich, dass sie noch leben und doch nicht mehr inficiren. Der Organismus des Thieres wird dann mit den geschädigten Bakterien fertig. Dieser Moment ist leider schwer abzupassen. Entweder die Bacillen sind todt oder sie inficiren noch. Aber selbst, wenn die Meerschweinchen eine Injection im Absterben begriffener Bakterien überstehen [1], erkranken sie nach der Application lebensfähigerer unfehlbar.

[1] Auf künstlichen Nährboden übertragen gewinnen solche Bacillen ihre Virulenz sofort wieder.

Versuch. Meerschweinchen, ungezeichnet, 400 grm schwer.

12. XII. Intraperitoneale Injection von 1 ccm eines Gemisches von 5 ccm Bouillon + 2 ccm Galle.
15. XII. Der zur Controle angelegte Agarausstrich mit Rotz stark bewachsen; das Meerschweinchen bleibt gesund.
17. XII. Intraperitoneale Injection von 1 ccm eines Gemisches von 5 ccm Bouillon + 2 ccm Galle.
19. XII. Controle nicht gewachsen.
20. XII. Intraperitoneale Injection von 1 ccm eines Gemisches von 5 ccm Bouillon + 1·5 ccm Galle.
22. XII. Hodenentzündung.
24. XII. Getödtet.

Verdünnt man eine Aufschwemmung von Rotzbacillen immer mehr, so gelangt man an eine Grenze, bei deren Ueberschreitung eine Infection nicht mehr sicher stattfindet. $^1/_{10000}$ Oese z. B. inficirt noch bei intraperitonealer Injection, darüber hinaus wird es vom Zufall abhängig. Wahrscheinlich sind bei grösseren Verdünnungen in der applicirten Flüssigkeit (1 ccm) bisweilen gar keine Bacillen vorhanden. Jedenfalls werden Meerschweinchen, die solche Injectionen überstanden haben, sofort inficirt, sobald wir uns innerhalb jener Grenze bewegen.

Versuch. Meerschweinchen, Nase roth, 520 grm schwer.

11. XII. Intraperitoneale Injection von $^1/_{100000}$ Oese Rotz.
31. XII. Das Thier ist gesund geblieben. Intraperitoneale Injection von $^1/_{1000}$ Oese Rotz.
3. II. Hodenentzündung.
7. II. Gestorben. Todesursache: Rotz.

III. Rinderserum.

Obwohl wir verhältnissmässig sehr grosse Mengen Rinderserum anwandten, konnten wir nicht wie die genannten Autoren einen günstigen Einfluss erkennen. Die mit jenem Serum behandelten Thiere erkrankten ebenso früh wie die Controlen. Ein Mittel zur „Mitigation" scheint daher das Rinderserum nicht zu sein.

Versuch I. Meerschweinchen, Nase roth, 620 grm schwer.

24. XI. 5 ccm uncons. Rinderserum intraperitoneal injicirt. 10 Minuten später $^1/_{1000}$ Oese Rotz.
26. XI. Hodenentzündung.
27. XI. Getödtet.

Versuch II. Meerschweinchen Nase roth, 590 grm schwer.

18. XII. 2 ccm uncons. Rinderserum intraperitoneal injicirt, 30 Minuten später $^1/_{1000}$ Oese Rotz.
21. XII. Hodenentzündung.
22. XII. Getödtet.

Versuch III. Meerschweinchen, Rücken roth, 590 ^{grm} schwer.

18. XII. 5 ^{ccm} uncons. Rinderserum intraperitoneal injicirt, 30 Minuten später $^{1}/_{1000}$ Oese Rotz.
22. XII. Zweifelhafte Hodenentzündung.
24. XII. Getödtet wegen starker Hodenentzündung.

IV. Hochagglutinirendes specifisches Serum.

Es wurde vorwiegend ein Ziegenserum benutzt, das auf die angegebene Weise eine Rotzbacillenaufschwemmung in einer Verdünnung von 1:20000 agglutinirte. Stellt man mit diesem Serum die Pfeiffer'sche Immunitätsreaction an, so erhält man trotz verschiedener die Länge der Beobachtungszeit und die Quantität des Serums betreffender Modificationen gegenüber gewöhnlichem Ziegenserum keine Unterschiede. Selbst wenn das hochagglutinirende Serum das Versuchsthier schützte, würde der Pfeiffer'sche Versuch kein positives Resultat ergeben, da die Rotzbacillen sich in der Peritonealflüssigkeit zu spärlich und langsam vermehren. Eine deutliche Schutzwirkung konnten wir indessen im Gegensatz zu den angeführten Autoren nicht beobachten.

Versuch I. Meerschweinchen, Nase roth, 380 ^{grm} schwer.

29. XI. 2 ^{ccm} hochagglut. Serum intraperit. injicirt. Nach 3 Stunden eine ganz kleine Oese Rotz intrap.
1. XII. Hodenentzündung.
5. XII. Getödtet wegen hochgradiger Hodenentzündung.

Versuch II. Meerschweinchen, ungezeichnet, 360 ^{grm} schwer.

29. XI. 2 ^{ccm} hochagglut. Serum intraperit. injicirt. Nach 3 Stunden eine ganz kleine Oese Rotz intrap.
1. XII. Hodenentzündung.
5. XII. Getödtet wegen hochgradiger Hodenentzündung.

Controle. Meerschweinchen, Nacken roth 370 ^{grm} schwer.

29. XI. 2 ^{ccm} gewöhnliches Ziegenserum intraperitoneal injicirt. Nach 3 Stunden eine ganz kleine Oese Rotz intrap.
1. XII. Hodenentzündung.
4. XII. Gestorben. Todesursache: Rotz.

Versuch III. Meerschweinchen, Nacken roth, 530 ^{grm} schwer.

6. XII. 2 ^{ccm} hochagglut. Serum intraperitoneal injicirt. $^{1}/_{2}$ Stunde darauf $^{1}/_{1000}$ Oese Rotz.
10. XII. Hodenentzündung.
12. XII. Getödtet wegen hochgradiger Hodenentzündung.

Controle. Meerschweinchen, ungezeichnet, 570 grm schwer.

6. XII. $^1/_{1000}$ Oese Rotz intraperitoneal injicirt.
9. XII. Hodenentzündung.
17. XII. Getödtet wegen hochgradiger Hodenentzündung.

• Versuch IV. Meerschweinchen, Rücken roth, 600 grm schwer.

24. XII. 5 ccm hochagglut. Serum intraperitoneal injicirt. 10 Minuten darauf $^1/_{1000}$ Oese Rotz intrap.
26. XII. Hodenentzündung.
27. XII. Getödtet.

Controle. Meerschweinchen, Nacken roth, 570 grm schwer.

24. XII. 5 ccm Rinderserum intraperitoneal injicirt. 10 Minuten darauf $^1/_{1000}$ Oese Rotz intrap.
26. XII. Hodenentzündung. 27. XII. Getödtet.

Aus den angeführten Versuchen ergiebt sich, dass selbst ein ausserordentlich hochagglutinirendes Serum in verhältnissmässig grosser Dosis nicht im Stande ist, Meerschweinchen vor der nachfolgenden Rotzinfection zu schützen. Diese Thatsache ist im Hinblick auf unserige sonstigen Erfahrungen im Immunisiren ausserordentlich auffällig. Wenn ja auch die Agglutinine ganz etwas anderes sind als die Immunkörper, so wird doch das Auftreten der ersten in den meisten Fällen darauf hindeuten, dass auch letztere in grösserer Menge gebildet werden. So sehen wir es bei Typhus, Cholera, Pest.

Der Rotzbacillus tritt durch sein gegentheiliges Verhalten in erneute Parallele mit dem Tuberkelbacillus, dem er ja im Hinblick auf die histologischen Veränderungen nahe steht. Auch ein Serum, das Tuberkelbacillen in den grössten Verdünnungen agglutinirt, schützt Thiere nicht vor der nachfolgenden Tuberculoseinfection.

Ueberblicken wir die vorstehenden Ausführungen noch ein Mal, so kommen wir zu folgendem Resultat:

1. Es ist durchaus nöthig, jede Rotzcultur, die in Bezug auf Morphologie oder Pathogenität von dem typischen von Löffler[1] gegebenen Bilde irgendwie abweicht, auf ihre Identität durch ein hochagglutinirendes Serum zu prüfen, nachdem man sich mit den üblichen Methoden von der Reinheit der Cultur überzeugt hat.

2. Eine Immunisirung von Meerschweinchen gegen echten Rotz gelingt vorläufig nicht. Alle entgegenstehenden Ergebnisse sind mangelnder Virulenz des zur Infection benutzten Materials zuzuschreiben.

[1] Löffler, Die Aetiologie der Rotzkrankheit. *Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte.* 1886.

Zur Prophylaxe der acuten Exantheme.

Von

Dr. **Jaroslav Elgart.**

Die Prophylaxe der acuten Exantheme basirt bis heutzutage immer noch, wie bis zu der ersten Zeit, wo man dieselben als infectiöse Erkrankungen zu betrachten anfing, auf grob empirischen Principien. Denn sämmtliche Vorbeugungsmaassregeln gipfeln immer in der Forderung, dass der Kranke isolirt werden möge, wobei seine Umgebung durch Vermeidung des Contactes verschont bleiben soll. Es ist wohl richtig, dass dies ein vorzügliches Mittel ist in Fällen, wo der Kranke im allerersten Anfange der Krankheit isolirt wurde. Aber wie schwer und unmöglich ist es manchmal, eine richtige Diagnose rechtzeitig zu stellen! Und inzwischen konnte der Kranke bereits seine Umgebung derart inficiren, dass eine zu spät kommende Isolation absolut keine Wirkung haben kann — die Krankheit keimt bereits in der Umgebung des Kranken, in dem Körper seiner Nachbarn und Mitbewohner.

Man könnte einwenden, dass die Sache theilweise dadurch corrigirt werden könnte, dass man die Forderung einer Isolation auf die ganze Familie erweitert, sagen wir vielleicht auf ein ganzes Haus, welches sodann — wie es in England und Amerika öfters geschieht — durch eine Warnungstafel bezeichnet wird, damit die Nachbarn den Verkehr mit seinen Bewohnern meiden. Aber ist es denn möglich, zu erwarten, dass bei den jetzigen Verkehrsverhältnissen, besonders in den Städten, das Publicum ähnliche Vorschriften wirklich erfüllen möchte? Entschieden nicht, und zwar nicht einmal durch eigene Schuld, sondern einfach deswegen, weil etwas Aehnliches in der Praxis unmöglich ist. Gerade so, wie uns die Erfahrung lehrt, dass man von der Institution der Quarantänen oder Militärcordone nur in Ausnahmefällen einen Erfolg erwarten kann,

weil immer viele Leute durch eine List die Schwierigkeiten der Quarantäne zu umgehen suchen oder heimlich den Cordon durchdringen, — gerade so trifft man heutzutage selten solche Leute, die eine Isolation gewissenhaft aushalten könnten.

Man möge noch den folgenden Umstand beachten: wenn es wegen beschränkter Wohnungsverhältnisse (in Ortschaften, wo es kein Spital giebt, wohin eventuell der Kranke befördert werden könnte) unmöglich ist, einen Kranken zu isoliren, dann ist wohl die ganze Familie, event. das ganze Haus, insofern dasselbe aus dem allgemeinen Verkehre ausgeschaltet wird, durch Infection gefährdet. Ich will damit soviel sagen, dass eine solche Isolation keineswegs für eine vollkommene Einrichtung gelten darf, weil dadurch zugleich eine Reihe von Mitbewohnern der Infection preisgegeben wird, falls die Wohnungs- und Pecuniärverhältnisse nicht erlauben, dass die Sache so präcise vollführt werde, wie es dem wirklichen Begriffe der Isolation entspricht.

Man kann es also für eine grosse Seltenheit halten, wenn die Isolation mit allen ihren Consequenzen durchgeführt wird. Ich bin für meine Person überzeugt, dass kaum je so etwas geschieht. In der Praxis wird die Sache, wie von Seite der Aerzte, so auch vom Publicum ganz mangelhaft ausgeführt. Damit man den Wortlaut des Gesetzes erfüllt, ordnet man einfach irgend etwas an (zu den bequemsten Mitteln zähle ich das Verbot des Schulbesuches) — der Geist des Gesetzes bleibt aber unerfüllt.

Ich will aber im Weiteren darauf hinweisen, dass ich es für nöthig halte, dass die prophylaktischen Maassregeln nicht auf einem derart grob empirischen und undeutlichen Grund basiren, sondern dass dieselben eine rationelle Richtung haben sollen. Denn es ist zwar richtig, dass man alle Infectionskrankheiten vermeiden kann, wenn man den Infectionsstoffen nicht nahe tritt — in unserem Falle also sich den Kranken nicht nähert. So könnte man wohl die Infection mit Erysipel, Anthrax, Lues, Actinomycose, Lepra, Tetanus, Gonorrhoe, Sepsis u. s. w. ganz zuverlässig verhüten, wenn die diesbezüglichen Kranken isolirt wären und wenn wir mit ihnen in keinen Contact träten. Will aber Jemand ein solches Vorgehen als rationell bezeichnen? Es ist wahr, dass man durch Vermeiden des Contactes vom Erysipel verschont bleiben kann — als eine rationelle Prophylaxe bezeichnet man aber etwas ganz Anderes. Es ist nur darnach zu trachten, dass keine Uebertragung des Infectionsstoffes stattfinde und zwar besonders dann, wenn man selbst eine Läsion der Haut oder Nasenschleimhaut besitzt, man muss sorgfältig die Hände waschen u. s. w. Und wenn man alle diese Cautelen beobachtet, so kann man ohne Gefahr mit einem Erysipelkranken verkehren.

Man nennt somit eine rationelle Prophylaxisart dasjenige Vorgehen, welches uns bei einer jeden Infectionskrankheit lehrt, wo der Infectionsstoff zu suchen ist, und welches uns besagt, auf welchem Wege derselbe in den Körper eindringen könnte, und welche Momente eine Disposition bezw. eine Immunität uns verschaffen. Man muss also immer dreierlei Bedingungen beachten:

1. Wo und wie wird das Contagium producirt?
2. Wo ist die Invasionspforte im Körper zu suchen?
3. Wie entsteht eine Disposition bezw. Immunität?

Man kann am besten diesen Sachverhalt an einem Beispiel erläutern. Wählen wir z. B. die Lungentuberculose. Da weiss man, dass der Infectionsstoff am meisten durch gleichartige Tuberculosenform beim Anderen producirt wird (also wieder durch Lungentuberculose). Und daneben bedeutet das Wort „producirt" zugleich, dass der Ansteckungsstoff auch in die Umgebung verbreitet wird. Denn es muss eine Expulsion und Emanation der Infectionsstoffe entstehen, damit man eben von einer Verbreitung der ansteckenden Krankheit reden kann. Und dies ist eben bei der Lungenphthise am meisten unter allen Formen der Tuberculose möglich: durch Husten, vielleicht auch durch Respiration, können infectiöse Partikel in die Umgebung exhalirt werden. So kennen wir also (schematisch, inwiefern es für ein Beispiel nothwendig ist) die erste Bedingung, nämlich die Stelle und die Art der Giftproduction. Man weiss nun, dass erstens die Atmosphäre in der Nähe der Phthisiker mit ansteckenden Stoffen überfüllt ist, und zweitens, dass dieselben sich auf Gegenstände und in den Bodenstaub sedimentiren müssen — man deducirt also daraus, dass ein Betreten der durch einen Phthisiker verseuchten Atmosphäre (sei es nun direct durch Aspiration der exhalirten Sputumpartikel oder indirect durch den aufgewirbelten Staub bedingt) gefährlich ist, weil der Respirationsapparat viel leichter als die übrigen Körpertheile inficirt werden kann. Denn er kann die in sein Inneres eingedrungenen Ansteckungsstoffe nicht so leicht los werden, wie ein anderer Körpertheil: die Hände und die Haut kann man waschen, vielleicht kann man auch die Genitalien nach stattgefundener Infection desinficiren, man kann den Darm purgiren — in der Lunge haftet aber die Infection viel leichter. Drittens erscheint es uns auch begreiflich, dass eine a priori beschädigte Lunge, z. B. durch einen chronischen einfachen Katarrh oder durch verschiedene Coniosen, eine viel grössere Disposition zur Tuberculose besitzt, wogegen wieder eine gute Ernährung u. s. w. gewissermaassen die Immunität gegen Tuberculose erhöht.

Und ganz analog muss man auch bei anderen Infectionskrankheiten die Prophylaxe auf den drei erwähnten Principen aufbauen. Es braucht für einige Erkrankungen der locus productionis nicht der kranke menschliche Körper zu sein, wenn es sich um facultativ parasitische Mikroben z. B. beim Anthrax, Tetanus handelt. Diese können ja auch anderwärts vegetiren. Und wieder andere Mikroben können wenigstens in einer Dauerform als Sporen längere Zeit ihre Virulenz ausserhalb des Körpers behalten. — Ferner muss man beachten, dass einige Infectionen durch verschiedene Pforten in unseren Organismus eindringen können, z. B. die Actinomycose durch Haut, Lungen, Därme. Es braucht also bei den Infectionskrankheiten nicht immer eine constante Invasionspforte vorhanden zu sein, wogegen es freilich andererseits viele Infectionskrankheiten giebt, die nur auf eine einzige Weise eindringen können, da die übrigen Invasionspforten ihnen keine günstigen Bedingungen zur Etablirung bieten. So entsteht die Lues ausschliesslich durch eine Haut- oder Genitalieninoculation, ausgenommen die directe Blutübertragung durch die Placenta bei der angeborenen Form.

Aber es giebt ferner eine Reihe von Infectionskrankheiten, wo man die Pforte entweder überhaupt nicht kennt, oder dieselbe zweifelhaft ist — und es giebt ferner eine Reihe von Infectionskrankheiten, wo auch die Ursache bisher unbekannt oder zweifelhaft ist. Für Zwecke der Prophylaxe ist es viel verhängnissvoller, wenn wir nicht die Stelle kennen, wo Infectionsstoffe producirt werden, und wenn wir auch die Art der Infection (die Pathogenese) nicht kennen, als die Unkenntniss eines Contagiums, trotzdem man auch anerkennen muss, dass die Kenntniss der Biologie der Bakterien uns manche werthvolle Beiträge zur Prophylaxe verschaffte. So wurde z. B. bei den Tuberculosebacillen die baktericide Wirkung der Insolation und Austrocknung erwiesen, und beide diese Momente können in der Prophylaxe mit Vortheil ausgenützt werden. Aber trotzdem halte ich es für weit wichtiger, dass man den locus productionis contagii und den Infectionsmodus kenne bei den Krankheiten, wo die Aetiologie nicht nachgewiesen ist. Ich brauche nur auf Syphilis hinzuweisen, damit die evidente Richtigkeit meiner Ansicht anerkannt werde.

Es ist aber noch ein weiteres Moment wichtig. Es giebt, wie erwähnt wurde, Infectionskrankheiten, wo die Aetiologie dunkel ist und es gleichzeitig auch zweifelhaft ist, wo das Contagium producirt und von wo aus es verbreitet wird, und zweifelhaft, wie dasselbe in unseren Körper eindringen kann. Und dies gilt eben von der Gruppe der acuten Exantheme, die den Gegenstand vorliegender Arbeit bieten. Da kann man natürlich die Prophylaxe nur auf schwachem Grunde aufbauen,

und man wundert sich also nicht, dass dieselbe lediglich in einer Isolation gipfelte, also in einer groben und ungenauen Art des Schutzes.

Die vorliegende Arbeit sucht nun auf zweierlei Weise mehr Licht in diese Angelegenheit zu bringen.

Erstens ist es nothwendig, auf ein in der allgemeinen Pathologie erwiesenes Factum hinzuweisen, dass eine allgemeine Infection des Organismus auf zwei Arten stattfinden kann. Entweder handelt es sich um directe Inoculation des Infectionsstoffes in den Blutkreislauf, so wie man es bei den Thierexperimenten macht; hierher ist auch die Uebertragung durch den Blutkreislauf im Fötalleben zu rechnen; ferner können auch etliche Infectionen des späteren Lebensalters analog entstehen, z. B. kann bei der Wundinfection der septische Stoff direct in eine klaffende Vene eingesogen werden (ziemlich seltenes Ereigniss), und man kann vielleicht auch die Malaria und den Typhus recurrens durch eine Inoculation in's Blut (Mosquitostiche bei der ersten, Floh- und Wanzenstiche beim zweiten) erklären.

Aber diese Erscheinungen kann man in der Pathologie unter die Ausnahmefälle rechnen. Die regelmässige Thatsache ist, dass der Ansteckungsstoff sich an irgend welcher (disponirten) Stelle des Organismus niederlässt und zuerst eine Reihe von Localsymptomen hervorruft; und erst später entsteht entweder eine Intoxication des Organismus mit bakteriellen Producten, oder ein wirkliches Eindringen der Mikroben in's Blut — die Hämatomycose. Nun aber (und das ist ein wichtiger Umstand) kann ein Mal diese Generalisation der Krankheit kurz nach dem Eintreten der Primäraffection entstehen — es ist dies gewöhnlich durch höhere Virulenz der Bakterien bedingt — das andere Mal wird der ganze Organismus erst nach längerer Zeit ergriffen. Und nebstdem: ein Mal sind die localen Symptome einer Infectionskrankheit so wichtig, dass sie die ganze Aufmerksamkeit des Kranken und des Arztes auf sich lenken, das andere Mal tritt aber ein umgekehrtes Verhältniss ein; die Localaffection äussert sich nur durch unbedeutende Veränderungen, wogegen der Organismus im Ganzen von schwerer Intoxication oder Mycose betroffen ist. Man weiss bisher nicht genau, wodurch derlei Verschiedenheiten bedingt sind, ob durch äussere Ursachen (Qualität und Quantität der Bakterien), oder durch innere Umstände (Disposition — Immunität). Wahrscheinlich sind beide Momente gültig.

Bei einer grossen Zahl der allgemeinen Infectionskrankheiten wissen wir bereits heute ganz sicher, wo das allererste Symptom oder die Primäraffection stattfindet. Bei anderen Krankheiten ist es unbestimmt. Was die acuten Exantheme speciell betrifft, so gehören sie in diese zweite

Gruppe. — Die Primäraffection lässt sich bei folgenden Allgemeininfectionen constatiren:

> Erysipel, Sepsis, Septicopyämie, Pyämie, Influenza, Diptherie, croupöse Pneumonie, Tuberculose, Syphilis, Actinomycose, Malleus (Lepra), Anthrax, Tetanus, Lyssa, das maligne Oedem, Typhus abdominalis, Cholera, Dysenterie; Gonorrhöe kann sich auch generalisiren und vielleicht gehört hierher auch das Carcinom.

Die Primäraffection ist nicht erwiesen oder zweifelhaft bei folgenden:

> Meningitis cerebrospinalis epidemica, hämorrhagische Infection (morbus maculosus, Scorbut), Erythema nodosum, Peliosis rheumatica, Polyarthritis rheumatica, Osteomyelitis („spontanea"), Beulenpest, Gelbfieber, und schliesslich sämmtliche acuten Exantheme: Scharlach, Masern, Rubeola, Fleckfieber, Variola, Varicella.

Die gegenwärtige Arbeit sucht nun das Wesen uud die Pathogenese der acuten Exantheme auf die Weise zu erklären, dass sie aus der Pathologie dieser Krankheiten erforschen will, welches Symptom als ein primäres anzusehen ist und erklärt es für die Primäraffection der betreffenden Infectionskrankheit, für die Invasionspforte des Ansteckungsstoffes. Diese Schlussfolgerung ist freilich nicht ganz richtig (formell), sondern nur wahrscheinlich, denn einen bestimmten Beweis wird man erst in späterer Zeit führen können, bis das Infectionsagens dieser Erkrankungen klargelegt wird, und bis auch die betreffenden Mikroben auf dieser Stelle der Primäraffectionen (bezw. für eine Primäraffection von mir betrachteten) nachgewiesen werden am Anfange der Krankheit (im präexanthematischen Stadium).

Zweitens versuchte ich einen Beweis von der Richtigkeit dieser Ansicht auch a contrario zu führen: Wenn nämlich die ganze Krankheit auf die Weise sich entwickelt, dass der Ansteckungsstoff zuerst irgendwo eine locale Entzündung hervorruft, und erst später in das Blut eindringend das ganze Bild der Krankheit entwickelt, so hielt ich es für möglich, dass man durch Einwirkung von Desinfectionsstoffen auf die Stelle der Primäraffection die Entwickelung des Contagiums derart hemmen könnte, dass sich dann die Affection nicht generalisiren könnte (erstens durch Virulenzschwächung, zweitens durch Vernichtung einer Zahl der Mikroben). Ich hielt ferner auch für möglich, dass man mittels prophylaktischer Desinfection dieser Stelle, wo eben gewöhnlich die Bildung einer primärentzündlichen Affection vor sich geht, überhaupt sogar die Entwickelung einer localen entzündlichen Reaction hindern könnte, so dass dann selbstverständlich auch keine Allgemeininjection sich entwickeln kann.

Hier möge im Vorhinein nur soviel erwähnt werden, dass mir die allgemein anerkannte Supposition von dem Eindringen der Infection durch den Respirationsapparat als begründet schien, und in Folge dieser Ueberzeugung griff ich bei der Prophylaxe der acuten Exantheme (ich habe dies nur in puncto scarlatinae et morbillorum geprüft) zur Desinfection des Respirationstractes als zu einem Schutzmittel und, indem ich diese regelmässige Uebertragungsweise (i. e. die Aspiration des mit extrahirtem Contagium gefüllten Luft aus der Umgebung des Kranken) accentuirte, erklärte ich für eine der wichtigsten hygienischen Bedingungen, dass die verdorbene und verpestete Luft entfernt wird, damit die Umgebung des Kranken nicht gefährdet werde.

Ich glaube, dass Niemand den Vorwurf machen wird, dass ich durch dieses Vorgehen die alten bewährten Erfahrungen über die Isolation der Kranken beseitigen will. Ich will dieselben nur ergänzen und in denjenigen Fällen, wo eine Isolation unmöglich ist, andere Schutzmittel zeigen. Und ich mache auch keine besonderen Ansprüche, dass dieses Verfahren als ein vollkommen originelles anerkannt wird. Das wird übrigens auch aus der Litteratur, insofern ich sie weiter anführe, einleuchten. (Leider war es mir unmöglich, die ganze Litteratur dieser Frage durchzuforschen, weil die Bibliothek der Brünner Krankenanstalt in dieser Hinsicht nur unvollkommen ist, und ich demnach zum grossen Theile nur auf Referate angewiesen war.) Aber so viel, glaube ich, wird mir zuerkannt, dass ich durch diese Arbeit der Prophylaxe eine rationelle Richtung zu geben und dieselbe zu ergänzen versuchte in den Fällen, wo die alten Vorschriften nicht ausführbar sind, was insbesondere die Isolation der Kranken in der Mehrzahl betrifft.

In grösserem Maasse, als das bisher der Fall war, wird in meiner Arbeit dem Schutze der nächsten Umgebung der Kranken Aufmerksamkeit gewidmet, also insbesondere den Aerzten und dem Wartepersonale, der Familie, und dieser Umstand ist wohl besonders beim Fleckfieber und auch beim Scharlach von hoher Wichtigkeit, da diesen mörderischen Krankheiten die Umgebung der Kranken manchmal sehr tragisch zum Opfer fällt.

Die erste Ursache der Entstehung dieser Arbeit waren die sehr oft auftretenden Hausepidemieen, welche im Brünner Kinderspitale und in einzelnen Zimmern der allgemeinen Krankenanstalt daselbst, in welchem eine grössere Kinderzahl behandelt wurde, herrschten. Das Brünner Spital ist zwar ein grosses, gut eingerichtetes Gebäude, das aber fortwährend überfüllt ist und ferner auch keine ausreichende Zahl von Isolationsräumen für infectiöse oder verdächtige Fälle besitzt. Noch schlimmer waren die

Verhältnisse im alten provisorischen Kinderspitale, welches durch Adaptation eines kleinen Miethhauses entstand.

Wenn nun unter solchen Umständen (Ueberfüllung der Anstalt) eine Hausepidemie von Scharlach oder Masern entsteht, dann fühlt man wohl bitter, dass man bisher kein anderes Schutzmittel gegen diese Krankheiten besitzt ausser der Isolation. Da jedoch diese unmöglich ist, so sind nicht nur diejenigen, welche bis zu diesem Moment sich in demselben Zimmer befanden, wo die Krankheit ausgebrochen ist, durch Infectionsgefahr bedroht, sondern man muss aus verschiedenen Gründen auch neue Zuwächse noch weiter aufnehmen. Und alle Vorbeugungsmaassregeln in solchen Zeiten beschränken sich darauf, dass dasjenige Kind, bei welchem man ein Exanthem constatirt, in die epidemische Abtheilung transferirt wird, sein Bett wird auf 2 bis 3 Tage aus dem Zimmer hinausgestellt und die Wäsche desinficirt. Wie ungenügend ein solches Vorgehen zu sein pflegt, das wird aus unten angeführten Beispielen von Hausepidemieen ersichtlich sein. Und es ist wahrlich ein beklemmendes Gefühl von Machtlosigkeit, wenn man ein (sonst nur mit irrelevanter Augenkrankheit ergriffenes) Kind, welches sonst gesund ist, an Scharlach erkranken sieht und wenn die Krankheit einen lethalen Ausgang nach sich zieht. Denn die Epidemieen können manchmal einen bösen Charakter annehmen. Ebenso bitter fühlt der Arzt die bisherige Rathlosigkeit, wenn er die Verschleppung der Infection in seine eigene Familie fürchtet. — Bevor ich nun zur Beschreibung der neuen prophylaktischen Mittel, welche ich öfters mit Erfolg zu erproben Gelegenheit hatte, schreite, möchte ich einige Beispiele von Hausepidemieen aus unseren beiden erwähnten Spitälern und auch das gleichzeitige Auftreten der Krankheiten in unserer Stadt anführen, damit der Erfolg der neuen Methode besser zu Tage tritt.

Masernepidemie im Jahre 1894.

(Auf den Zimmern Nr. 26 und 27.)

In beiden Zimmern lagen Augen- und Ohrenkranke, deren grosser Theil aus Kindern bestand. Ich führe nur die Namen der erkrankten Kinder, das Datum ihrer Spitalsaufnahme, Datum der Exanthemeruption und ihrer Entlassung beziehungsweise Tod an. Es handelte sich um Kinder zwischen 12 bis 13 Jahren. Nach Constatirung der Eruption wurde das Kind sofort in das Epidemiespital transferirt.

1.	S. Kutil	16. XII. 1893.	Ulcus corneae	1. I.	Exanthem	27. II.	sanata demissa.
2.	Fr. Bradáček	15. I.	Conjunctivitis	15. I.	Exanthem	28. II.	s. d.
3.	Fil. Bradáček	15. I.	Conjunctivitis	5. II.	Exanthem	28. II.	non s. d.
4.	M. Hájek	27. I.	Kerat. flyctaen.	1. II.	Exanthem	10. II.	s. d.

5. J. Vinzer 31. III. Kerat. fascicul. 15. IV. Exanthem † ?
6. K. Šebesta 24. III. Ulcus corn. 30. IV. Exanthem — ?
7. J. Waisocher 2. IV. Kerat. flyctaen. 27. IV. Exanthem 8. V. s. d.
8. V. Vávra 13. IV. Kerat. flyctaen. 28. IV. Exanthem 7. V. s. d.
9. F. Vrška 15. IV. Conjunctivitis 28. IV. Exanthem 30. IV. wegen croupöser Stenosis laryngis auf den Diphtheriepavillon transferirt.
10. F. Kokolija 18. IV. Kerat. fascicul. 4. V. Exanthem 15. V. s. d.
11. F. Voborná 8. III. Conjunctivitis 9. V. Exanthem 21. V. s. d.
12. J. Král 25. IV. Kerat. flyctaen. 12. V. Exanthem 25. V. s. d.
14. E. Cernohorská 7. V. Kerat. flyctaen. 17. V. Exanthem 25. V. wegen Croup auf die Diphtherieabtheilung transferirt.
15. S. Spurná 6. V. Kerat. flyctaen. 24. V. Exanthem 6. VI. †
16. Ignotus 21. V. Conj. (Somnolenz) 24. VI. Exanthem 9. VI. s. d.
17. T. Křap ? — — 15. V. Exanthem 9. VI. rücktransferirt.

Wenn man bedenkt, dass genaue Beobachtungen die Dauer der Incubations- und Initialperiode auf 13 bis 14 Tage bemessen, so sieht man aus dieser Tabelle, dass die Mehrzahl der Fälle die Infection im Spital selbst sich zuzog, die Minderzahl irrthümlich in stadio prodromorum wegen Conjunctivitis auf die Augenabtheilung aufgenommen wurde. In diesen Fällen war der Aufenthalt im Hauptgebäude nur ganz kurz und diese Fälle waren es auch, die die Dauer der Epidemie fortwährend verlängerten. Aehnliche Irrthümer, die man wohl kaum vermeiden kann, kommen wahrscheinlich auf allen Augenabtheilungen oder Kinderspitälern vor.

Masern im Kinderspitale 1897.

Diese Epidemie erwähne ich deshalb, weil zugleich dortselbst mit grösserer Intensität auch Scarlatina (siehe weiter) auftrat, und beide neben einander lange Zeit bestanden.

1. F. Smejkal 5. III. Diarrhoea 6. III. Exanthem —?
2. F. Hromková 19. VI. Kerat. flyct. 3. VII. Exanthem 18. VII. s. d.
3. A. Malina 10. VI. Rhachitis 1. VIII. Exanthem 2. VIII. † unter Erscheinungen einer croupösen Stenose des Larynx.
4. S. Pánková 21. VI. Diarrhoea 5. VIII. Exanthem 8. IX. s. d.
5. M. Vašínová 7. VII. Rhachitis 12. VIII. Exanthem 20. VIII. † an Pneumonie.
6. J. Lepková 23. VIII. Lupus 17. IX. Exanthem ? s. d.
7. E. Maršal 1. IV. Rhachitis 21. IX. Exanthem — ? s. d.
8. J. Adam 2. IX. Kerat. flyct. 28. IX. Exanthem 31. X. † Meningitis ex otitide.
9. A. Winkler 13. IX. Rhachitis 6. X. Exanthem 7. X. † an Pneumonie.
10. R. Pohl 26. IX. Otitis suppur. 19. X. Exanthem 21. XI s. d.
11. A. Grambal 10. X. ? 31. X. Exanthem — s. d.
12. A. Jeřábková 13. III. Caries 25. X. Exanthem 18. XII. † Enteritis follicularis und Periproctitis.

Mit Ausnahme vom ersten und fünften Fall also insgesammt Hausinfectionen; im Ganzen eine schwere Epidemie (12 : 5 †), wogegen bei der erstangeführten von der Augenabtheilung die Mortalität 17 : 2 beträgt.

Scharlach im Kinderspitale in den Jahren 1895 bis 1898.

Die Grundkrankheiten, wegen deren das Kind aufgenommen wurde, werden hier nur in den Fällen angeführt, wo sie einen Zusammenhang mit der Disposition haben, oder wo sie den schweren Krankheitsverlauf erklären. Das erste Datum bedeutet die Spitalsaufnahme, das zweite den Tag, wo Exanthem constatirt und das Kind in's Epidemiespital transferirt wurde.

1895.

1.	R. Schmidt	1. X.	angina	2. X.	
2.	J. Ledvina	17. XII.	angina	18. XII.	

1896.

3.	A. Trmačová	10. I.	—	14. I.	
4.	J. Vodková	15. I.	Bronchitis	21. I.	Miliares Exanthem.
5.	F. Kubínová	7. IV.	—	17. IV.	Collaps † 19. IV.
6.	R. Gretz	13. IV.	Scrophulose	20. IV.	Enteritis † 30. IV.
7.	J. Prokop	23. IV.	—	1. V.	Bronchitis, Croup † 10. V.
8.	M. Bučková	29. IV.	—	3. V.	Otitis.
9.	P. Otřisal	15. V.	—	23. V.	
10.	O. Šimberský	8. VI.	—	16. VI.	
11.	J. Schedlik	27. VIII.	—	1. IX.	
12.	C. Barr	3. VII.	—	7. IX.	Somnolenz, Collaps †
13.	A. Chlubná	21. IX.	—	28. IX.	Enteritis 31. X †
14.	K. Hlavina	23. VIII.	—	2. X.	
15.	A. Křemlička	20. IX.	Pertussis	6. X.	Otitis.
16.	K. Pollach	12. VII.	—	10. X.	Nephritis.

1897.

17.	A. Smetanová	17. XII.	—	4. I.	Erysipelas faciei.
18.	M. Jedličková	8. I.	—	14. I.	Pneumonia, Otitis † 6. II.
19.	A. Masařík	19. I.	—	3. II.	
20.	A. Jeřábek	24. II.	—	1. III.	
21.	J. Pellas	16. III.	—	22. III.	Enteritis, Otitis.
22.	J. Tomanec	25. III.	Caries multipl.	30. III.	Somnolenz, Collaps † 1. IV.
23.	J. Reichstätter	28. V. Nephritis post scarl., Desquamation 29. V. transferirt: Hydrops, Endocarditis, Uraemia, vorübergehende Hemiplegie. Sanatus demissus.			
24.	E. Kozlová	29. V.	—	10. VI.	
25.	M. Kresa	16. V.	—	16. VII.	
26.	F. Dobrovolny	27. VI.	Rhachitis	1. VII.	Keine Angina (?), Otitis, Exanthem.
27.	M. Konečná	20. IX.	Keratitis	1. X.	Otitis, Collaps 3. X. †

28. J. Modlitba 14. IX. Caries mult. 1. X. Otitis, Collaps 3. X. †
29. O. Skoláková 9. VIII. Genu valg. 9. X. Otitis, Enter., Sepsis † 28. X.
30. A. Hovorková 2. X. — 12. X.
31. R. Beindlich 23. X. — 14. XI.
32. V. Kolář 20. XI. Abscessus colli, Desquamatio 21. XI. Otitis.
33. N. Sedláková 21. XI. Kerat. flyct. 26. XI. Erysipelas frontis exfurunculo 15. XII. †
34. F. Vorlicky 28. XI. Angina 30. XI. Exanthem.
35. J. Bedřich 7. XI. — 7. XII. Otitis, Sepsis †
36. J. Dédek 10. XII. Coxitis 17. XII. Enteritis, Uraemia † 3. I.
37. A. Bašlová 30. XI. Bronchitis 26. XII. Enteritis, Pneumonia † 16. I.
38. J. Antl 30. XI. — 30. XII. Nephritis, Ict. catarrh. s. d.
39. F. Čáslava 19. XII. Coxitis 5. I. Collaps † 9. I.
40. R. Marek 15. I. — 22. I. Otitis.
41. J. Mertová 11. IV. — 14. IV. Nephritis.
42. F. Hoffmann 13. IV. — 22. IV.
43. F. Dolníček 3. IV. Spondylitis 30. IV. Enteritis, Nephritis.
44. J. Košábek 12. IV. Tumor abdom. 19. IV. Enter., Pneumonia † 30. IV.
45. F. Adamová 1. V. — 7. V.
46. M. Vladíková 21. V. — 29. V. Pertusso.
47. A. Sláma 24. VI. Tbc. pulm. 1. VII. Enteritis, Otitis 27. V. Sepsis † 1. VIII.
48. A. Stummvoll 10. VII. — 11. VII. Pertussis.
49. V. Olša 17. VII. — 29. VII.
50. A. Schlögel 9. VII. Fbc. pulm. 16. X.

Diese Epidemie endete dadurch, dass das alte provisorische Kinderspital eine Zeit lang geschlossen wurde, und von Neujahr an die Kinder schon in das neue aufgenommen wurden. Im Ganzen wurden also 50 Fälle betroffen und es starben 17 davon. Nur eine ganz geringe Zahl der Fälle wurde eingeschleppt, genau kann man sie jedoch von der Hausinfection nicht trennen, da die Incubationsdauer des Scharlachs keine constante ist.

Es möge zugleich bemerkt werden, dass in der Stadt und Umgebung gleichzeitig eine Zunahme der Erkrankungen gegenüber früheren Jahren constatirt wurde. Man muss diesen Umstand deswegen beachten, weil der Einfluss von Witterung nach Johanessen nicht geleugnet werden darf. Im Epidemiespitale (ausserhalb der Stadt aufgebaut) wurden behandelt:

Jahr	Scharlach	Masern
1892	20 (4 †)	—
1893	9 (1 †)	16 (0)
1894	20 (2 †)	53 (3 †)
1895	61 (9 †)	—
1896	162 (32 †)	30 (5 †)
1897	127 (44 †)	65 (5 †)
1898	111 (25 †)	27 (1 †)

Städtische Statistik (das Epidemie- und Kinderspital mitgerechnet):

Jahr	Scharlach	Masern
1892	356 (80 †)	610 (12 †)
1893	161 (23 †)	972 (33 †)
1894	202 (25 †)	956 (43 †)
1895	411 (43 †)	15 —
1896	758 (103 †)	1413 (62 †)
1897	629 (147 †)	932 (45 †)
1898	369 (75 †)	1065 (36 †)

Es möge bemerkt werden, dass in den Jahren 1892 bis 1895 beiderlei Exantheme zeitweise auch in einem Isolirzimmer des alten Kinderspitales behandelt wurden, weshalb auch die Zahlen der Epidemieabtheilung nicht gross sind (und auch nicht vollkommen). Erst nach der Errichtung des neuen Epidemiespitales (1895) wurden sämmtliche Fälle dorthin dirigirt. Dieser Umstand erklärt wohl die schlechten hygienischen Verhältnisse im alten Kinderspitale.

Diese üblen Erfahrungen, dass ein Kind, mit irrelevanter Krankheit behaftet, eine Infection mit eventuell tödtlichem Ausgange acquirirte, nur deshalb, weil die Verhältnisse keine hygienischen waren, sind mir ein Grund geworden, dass ich im Jahre 1897 eine neue Methode von Prophylaxe gegen beide Krankheiten zu prüfen anfing. Es wurden mir nämlich (1. October 1897) auf der Augenabtheilung die augen- und ohrenkranken Kinder zugewiesen. Dieselben waren damals wegen grossen Platzmangels in einer Gartenbaracke untergebracht. Die Zeit vor meinem Dienstantritte wies folgende Bilanz auf: Es befanden sich in der Baracke durchschnittlich 15 bis 25 Kinder auf 18 Betten. Die ebenerdige „luftige" Baracke war insofern für die Kinder günstig, da sie meist scrophulös, lymphatisch waren. Ungünstig war nur, dass man die Wände (aus Papiermaché) nicht gut reinigen konnte. Bis Anfang December 1896 waren hierselbst interne Erkrankungen untergebracht, und zwar gewöhnlich die schlechteren Fälle (auch das Erysipel). Im December zogen erst die Kinder ein. Diese Bemerkungen waren nothwendig vorauszuschicken, damit das Bestehen von zwei Epidemieen in der Baracke erklärt werde.

Scharlach im Jahre 1897.

1.	S. Navrátilová	10. XII. 1896	—	30. I.	1897 (Exanthem, transferirt)
2.	F. Jedlička	28. I. 1897	—	31. I.	
3.	F. Tišnóvská	19. I.	—	1. II.	
4.	A. Večeřa	5. I.	—	1. II.	
5.	J. Krumal	12. II.	—	18. II.	

6.	A. Požár	24. II.	—	2. III.
7.	F. Rybníček	15. IV.	—	22. IV.
8.	A. Pazdera	15. VI.	—	21. VI.

Der letzte Fall war unklar; entweder war es eine Scarlatina levis, oder ein schwererer Fall von Rubeola — das Exanthem wird nicht genau beschrieben. Man kann nicht entscheiden, ob diese Epidemie durch den zweitangeführten Fall eingeschleppt wurde, oder ob sie (gemäss der Streptokokkentheorie) eine autochthone war. Zwischen den internen Fällen der Vorperiode waren nämlich zwei Erysipele dort behandelt und man konnte die Baracke später, wie gesagt, nicht gut reinigen. Von allen 8 Fällen starben zwei: der dritte an Scharlachsepsis, der vierte an Urämie.

Morbilli im Jahre 1897.

1. A. Vyhnálek, 30. December 1896. — 1. Januar 1897, ein irrthümlich eingeschleppter Fall — Conjunctivitis — wurde wie gewöhnlich als eine idiopathische Entzündung aufgenommen, und später zeigte sich, dass dieselbe eine morbillöse war, als sich das Exanthem entwickelte. Eine weitere Infection durch diesen Fall kam nicht vor, dagegen florirte eben, wie oben ersichtlich, die Scarlatina.

2.	R. Valoušek	18. VI.	—	21. VI.	ebenfalls irrthümliche Einschleppung.
3.	M. Kahaj	9. VI.	—	6. VII.	
4.	J. Nečas	22. IX.	—	26. IX.	eingeschleppt.
5.	A. Dlask	5. VII.	—	7. X.	
6.	T. Schon	25. IX.	—	16. X.	

Zwischen beiden Epidemieen befindet sich ein zeitliches Intervall, das dadurch erklärt wird, dass Ende April die Baracke so gut, wie nur möglich war, gewaschen und desinficirt wurde. Die zwei letzten Fälle ereigneten sich schon vor meinen Augen und zeigten mir die Gefahr, denn die zwei Kinder wurden sicher erst im Spital inficirt.

Eine Isolation in dem Sinne wenigstens, dass keine Zuwächse mehr auf die Baracke aufgenommen werden, war unmöglich — und das Reinigen gelang ebenfalls nicht mit Erfolg, denn man konnte vorläufig die Kinder nicht in einem anderen Raume unterbringen, so dass die Vorbeugungsmaassregeln sich auf den Bettwäscheaustausch und Abwaschung desjenigen Bettes, wo sich die letzte Infection ereignete, beschränkte.

Ich entschloss mich also einen anderen Weg zu betreten: ich wollte mich nicht um die Umgebung der Patienten kümmern, sondern um sie selbst, und wollte erproben, ob es nicht möglich ist, den Respirationstract, hauptsächlich seinen Anfangstheil, zu desinficiren, damit die invadirenden Mikroben keinen geeigneten Entwickelungsboden finden, eventuell in ihrem Wachsthum gehemmt werden.

Ich wollte also mit anderen Worten die Angina und Rhinoconjunctivitis entweder vermeiden oder wenigstens derart lindern, wenn sie sich überhaupt trotzdem entwickeln sollten, dass sie nur als eine leichte locale Entzündung sich abspielen, trotzdem sie specifischer Natur waren. Ich war der Meinung, dass das unbekannte Contagium mit dem Staube, der in der Krankenatmosphäre fliegt, aspirirt wird, und gewöhnlich in den Anfangstheilen der Athmungsorgane sitzen bleibt, dagegen wenig in die Lungen selbst gelangt. Und ich hielt es für möglich, diesen Anfangstheil zu desinficiren.

Bei der Wahl der Mittel waren folgende Momente von Wichtigkeit: Das grösste Contingent der Kranken recrutirt sich aus dem Kindesalter, und man musste also eine für Kinder passende Art der Desinfection wählen. Das Gurgeln z. B. ist eine Kunst, die nicht oft gut ausgeführt wird. Dazu werden dadurch auch nicht alle Pharyngealräume abgespült und man müsste noch eine Nasendouche anschliessen.

Der einzig praktische Weg sind die Inhalationen oder der Spray mit antiseptischen Lösungen, minder tauglich sind schon die Pulverinsufflationen. Bei der Inhalation werden die Flüssigkeitspartikelchen durch den Athmungsstrom in einen Wirbel gebracht, der Strom zersplittert sich nach allen Richtungen und kann somit alle Winkel erreichen, ja sogar, wie experimentell nachgewiesen wurde, bis in die Lungenalveolen in beträchtlichem Maasse eindringen. Es ist doch von selbst begreiflich: wenn verschiedene Mikroben und Coniosen in die Lunge gelangen können, so kann wohl auch die fein verstaubte Flüssigkeit dasselbe thun.

Mladějovský[1] stellte eine Reihe von Versuchen so an, dass er in einen Kasten, wo Kaninchen eingesperrt waren, einen 10 procentigen Tannigenspray 1 Stunde lang strömen liess. Dann wurden die Thiere getödtet und die Lungen auf 24 Stunden in eine Lösung von Eisenchlorid gelegt. Man fand sodann beträchtliche Färbung des Lungengewebes selbst, intensiver als in den Bronchien, mikroskopisch schwarze Körner zwischen den Epithelialzellen. Die Alveolarzellen hatten jedoch zerfallene schwarze Kerne, die sich mit Anilinfarben nicht färben liessen. Aus diesen Versuchen ist ersichtlich, dass inhalirte Stoffe (Flüssigkeiten) in die Lunge gelangen können.

Ein weiterer Punkt war die Wahl der Desinfectionslösung, da man für das Kindesalter nicht-toxische und wenig reizende Stoffe wählen musste, damit nicht die Schleimhaut durch Aetzung in einen Reizzustand versetzt werde, wo sie dann im Gegentheil noch mehr zur Infection disponirt wäre. Um diesen Conträreffect zu vermeiden, wählte ich:

[1] *Rozpravy Ceské Akademie.*

1. Aqua calcis (mit destillirtem Wasser āā), welche hier in Brünn bei Diphtherie zur Inhalation gebraucht wurde und gewiss einen guten Antheil neben dem Serum an der Heilung hat.

2. Acid. boricum in 3 % Lösung, welches zwar indifferent für die Schleimhaut, aber auch nicht besonders stark desinficirend wirkt.

3. Jodi trichlorati solutionem 0·05 %, unschädliches Desinfectionsmittel.

4. Natr. chlorati sol. 3 % schwach desinficirend, eher aber die physiologische Schleimhautwirkung unterstützend.

Die Wirkung sämmtlicher erwähnten Mittel musste bei der Inhalation erstens mechanisch durch Lösung der dicken Secrete und ihre Abspülung wirken, ferner sollte sie eine Secretionssteigerung hervorrufen (einen Strom der lymphatischen Elemente durch Schleimhautstomata erzeugen), drittens durch Reizung eine Hyperämie und locale Phagocytose steigern, und schliesslich sollte dieselbe eine chemische, desinficirende sein. (Es giebt wohl noch mehrere geeignete Stoffe, auf welche ich später noch zurückkomme, aber damals handelte es sich mir darum, dass das Princip sich bestätige; es steht zu erwarten, dass die Form der Durchführung in der Zukunft verschiedene Aenderungen erfährt.) Ich erprobte damals abwechselnd alle vier Lösungen zur Inhalation, und dieselbe wurde zwei Mal täglich angewendet so zwar, dass ein jedes Kind 5 Minuten lang vor dem Inhalationsapparate stehen blieb, und somit binnen einer Stunde die ganze Procedur fertig war. Es gab keine Renitenz, und wenn auch ein Kind Anfangs zu schreien pflegte, so war's eigentlich noch besser; aber das waren nur Ausnahmen, die Kinder gewöhnten sich bald darauf. Wenn ich je eine Röthung der Rachenschleimhaut oder Nasenschleimhaut constatirte, da musste das betreffende Kind ¼ Stunde lang inhaliren. Die Untersuchung der Kinder wurde regelmässig vorgenommen, und auch die Temperaturen wurden gewissenhaft registrirt.

Von den Kindern, deren Zahl am 16. October 1897, dem Anfangstage der Inhalationen, 18 betrug, gab ein Theil in der Anamnese an, schon früher „irgend welches Exanthem“ gehabt zu haben, bei kleineren konnte man es nur während eines Elternbesuches eruiren. Aber sämmtliche Angaben waren unverlässlich, so dass ich sie nicht einmal erwähne. Ich lasse lieber dem Einwand die Thüre offen, dass von ihnen manche, die ein Exanthem schon durchgemacht hatten, theilweise gegen eine zweite Infection immun waren, vielleicht alle. Nur muss ich den Umstand erheben, dass die meisten nur ein einziges Exanthem mitgemacht hatten, gegen das zweite sicher empfänglich geblieben sind, so dass ein solcher Einwand an Werth verliert.

Der Erfolg der Inhalationen war nun der, dass kein einziger Fall von Masern noch Scharlach vorgekommen ist. Der Erfolg ist um so auffallender, da er von der Endemie im Kinderspitale und von der Zunahme der Epidemie in der Stadt frappant absticht (siehe oben). Um Weihnachten 1897 wurden dann die Kinder von der Baracke in neue Localitäten Nr. 29 übersiedelt, wo früher unreine, eiterige chirurgische Fälle lagen. Auch hier bestand die Gefahr einer Infection, da gewiss eine Menge von Kokken nach Phlegmonen zurückblieb, und es wurden deshalb die Inhalationen weiter fortgesetzt.

Die Krankenbewegung weist folgende Zahlen aus: in der Baracke lagen vom 10. December 1896 bis 16. October 1897 im Ganzen 169 Kinder. In dieser Zeit spielten sich die zwei oben erwähnten Epidemieen ab. Am 16. October standen 18 Kinder daselbst in Behandlung und von diesem Tage bis zum 1. April 1898 kamen neue 79 Zuwächse. Es wurde also im Ganzen an 97 Kindern die Wirkung der Inhalation geprüft. Bei diesen fand ich 28 Mal in der Anamnese eine exanthematische Krankheit, bei vielen war es unmöglich, dies zu eruiren. Ich wiederhole aber, dass man trotzdem diese Kinder nicht ganz ausscheiden kann bei der Verwerthung, aus Gründen, die oben erklärt wurden.

Ich muss nun neben dem „negativen“ Resultat, dass nämlich keine Exantheme beobachtet wurden, einige interessante Daten hervorheben. Es wurde nämlich bei den 97 Fällen während der oben erwähnten Zeit neun Mal irgend eine Entzündung beobachtet und zwar:

1. A. Kovaríková, 15. Januar 1898 aufgenommen (Zimmer Nr. 29), bekam 20. Januar eiue acute „blenorrhoische“ Conjunctivitis unter heftigen Fiebererscheinungen und mit acuter Bronchitis verbunden. Sanata 26. I.

2. A. Naglitz, 17. Januar aufgenommen, zeigte am 20. Januar hohes Fieber, dessen Ursache zuerst eine Bronchitis war, die jedoch nach 2 Tagen in eine Bronchopneumonie sich verwandelte. Am 24. Januar Entfieberung. Diese Patientin wurde wegen einer Conjunctivitis aufgenommen und ich hege Verdacht, dass hier a priori ein eingeschleppter Fall von Morbillis sine exanthemate vorlag. Waren vielleicht die specifischen Katarrhe durch Inhalationen gelindert und localisirt, so dass es zu einer Eruption nicht kam?

3. A. Vlček, 3. Januar aufgenommen, bekam am 29. Januar Bronchitis unter hohem Fieber. Nach 4 Tagen normale Temperatur.

4. A. Voškeruškova, 29. Januar. 1. Februar aufgetretene Bronchitis acuta bei einer Keratoconjunctivitis flyctaenulosa.

Diese vier Fälle erweckten damals Verdacht, dass es zur Exanthemeruption kommen wird, dies geschah aber nicht. Dass aber wenigstens infectiöse Katarrhe hier vorlagen, sieht man aus dem Umstande, dass sie in ganz kurzen Intervallen und bei Kindern desselben Zimmers auftraten. (Zimmer Nr. 29 war nämlich früher eine Privatwohnung, aus fünf Räumen bestehend, die wegen Platzmangel zu Spitalzwecken adaptirt wurde.) Im

Ganzen war der Verlauf der Katarrhe ein leichter, vielleicht eben durch die Wirkung der Inhalationen, durch welche die Secretion angeregt wurde, und die während des Fiebers ausgiebiger angewandt wurden. Die übrigen fünf Fieberfälle hatten: Erysipelas faciei, Panaritium, Enteritis, Angina catarrhalis und Typhus abdominalis (irrthümlich mit Conjunctivitis hierher aufgenommen.)

Anfangs April musste ich auf 3 Monate von der Augenabtheilung weggehen. Damit nun die bisher in mir erweckte Ueberzeugung von der Schutzkraft der Inhalationen eine negative Stütze bekommen könnte, so habe ich dieselben eingestellt und meinem Substituten nichts mitgetheilt. Der Verlauf der Dinge war nun folgender:

A. Am 23. April wurde J. Matěj mit Otitis suppurativa in stadio desquamationis scarlatinosae Abends aufgenommen; in der Früh wurde es bemerkt und der Kranke deshalb sofort in das Epidemiespital transferirt.

B. Am 27. April bemerkte man bei dem am 29. März aufgenommenen J. Hrabálek eine exanthematische Erkrankung, die sich jedoch im Epidemiespitale als eine Varicella erwies.

C. Am 11. Mai erkrankte J. Mrázek (aufgenommen am 4. Mai) an Scarlatina und wurde sofort transferirt. 3 Tage lang zuvor fieberte er und hatte Angina, die später (im Epidemiespitale) in eine membranöse Form überging, mit Drüsenschwellungen am Halse. Nebstdem war Otitis suppur. und katarrhale Nephritis complicirt. Sanata demissa. Diesen Fall kann man mit grosser Wahrscheinlichkeit als eine Spitalinfection bezeichnen, die vom A. ausging.

Im Ganzen wurden in der Zeit vom 1. April bis 11. Mai zusammen 44 Fälle behandelt, am 11. Mai blieben dann 19 zurück. Da die Gefahr einer Weiterverbreitung imminent war, so theilte ich der Direction mit, was ich früher dagegen gethan habe, und was während meiner Abwesenheit eingestellt wurde. Auf Wunsch des Directors wurden nun (am 12. Mai) die Inhalationen von Neuem vorgenommen und der Erfolg dessen war — dass kein einziger Fall von Exanthem auf diesem Zimmer weiterhin vorkam. Die Inhalationen wurden jetzt regelmässig bis zu den Weihnachten fortgesetzt. In dieser Zeit waren 98 Fälle zugewachsen, mit den 19 Verbliebenen also 117 Fälle, an denen in der zweiten Periode die Wirkung der Reinigung des Respirationstractes versucht wurde. Im Ganzen wurden $97 + 117 = 214$ Kinder der systematischen Inhalation durch 6 und $7^1/_2$ Monate (also über 1 Jahr lang) unterworfen. Und ich accentuire nochmals, dass zur selben Zeit die Scharlachepidemie im Kinderspitale, in der Stadt und auch in der Umgebung eine auffallende Zunahme aufwiesen, wie man aus obigen Tabellen sehen kann.

Zu Neujahr 1899 wurde das neue Kinderspital eröffnet, und es wurden alle Kinder vom Zimmer Nr. 29 dorthin übersiedelt, wodurch auch die

Versuche mit den Inhalationen beendet waren. Erst später trat auch im neuen Kinderspitale eine Ueberfüllung auf und es wurden dann (obzwar in geringerem Maasse) kindliche Augen- und Ohrenfälle wieder in das allgemeine Krankenhaus aufgenommen.

Als ich seiner Zeit diese Erfahrungen publicirte[1], habe ich mich sehr reserviert über den Werth dieser prophylaktischen Methode geäussert. Denn in der ganzen Versuchsreihe ist die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, dass vielleicht die betreffenden Hausepidemieen keine Intensität zur Weiterverbreitung hatten, und dass sie vielleicht spontan in demselben Augenblicke, wo man zu den Inhalationen griff, erloschen. Und ich kann natürlich eine solche Möglichkeit nicht leugnen. Ein mehr wahrscheinliches oder verlässliches Urtheil könnte man erst dann sich bilden, bis die Methode unter analogen Umständen und zwar in vielen Fällen ausgeprobt wird. Nun bot sich mir im Laufe der Zeit einige Mal Gelegenheit, ihren Werth von Neuem zu erproben.

Zum zweiten Male griff ich zu diesem Schutzmittel im Frühjahr 1898 auf Zimmer Nr. Klein 1, wo 7 Fälle von Conjunctivitis follicularis untergebracht waren; von diesen hatten bisher vier kein Exanthem durchgemacht. Ende März erkrankte einer von diesen 4 Knaben an Masern, und ich liess nun die Uebrigen durch 8 Wochen lang mit 3 procent. Borsäurelösung inhaliren und ordnete ausgiebige Ventilationen des Zimmers an. Es kam kein neuer Fall von Exanthem vor, auch nicht nach dem Aussetzen der Inhalationen.

Zum dritten Male wurde im Februar 1899 auf Zimmer Nr. 26 ein 7 jähriger Knabe aufgenommen, und zwar wiederum irrthümlich wegen Conjunctivitis, die sich jedoch als eine specifisch morbillöse erwies, denn Tags nachher kam es zum Exanthemausbruch. Zu dieser Zeit waren bereits wieder 7 Knaben, 8 bis 13 Jahre alt, auf diesem Zimmer, es liess sich aber nicht genau eruiren, ob Jemand von ihnen ein Exanthem, und zwar speciell Masern durchgemacht hat. Auch hier wurden nach der Entfernung des Kranken Ventilation und systematische Inhalationen mit 3 procent. Borsäurelösung angeordnet. Es wurden auch später viele Kinder hierher aufgenommen, es kam aber zu keinem Fall von Exanthem mehr.

Zum vierten Male habe ich in der letzten Zeit Gelegenheit gehabt, den Werth dieser Methode zu erproben — wiederum auf der Augen- und Ohrenabtheilung des Prim. Plenk, wo auf Zimmer Nr. 26 ein Masernfall und ein Scharlach kurz nach einander auftraten. Es wurde nämlich am 24. November 1901 wegen Otitis ein 13 Monate alter Knabe (J. Hon)

---

[1] *Sborník Klinicky.* 1899. Ferner in der *Wiener klin. Wochenschrift.* 1899. Nr. 38.

aufgenommen, bei dem nach 10 tägigem Spitalaufenthalte morbillöses Exanthem ausbrach, nachdem er 3 Tage lang vorher schon eine Rhinoconjunctivitis zeigte. In Anbetracht der nachgewiesenen Thatsache, dass das Incubations- und Initialstadium 13 bis 15 Tage beträgt, ist ersichtlich, dass diese Infection bereits vor der Spitalsaufnahme stattfand (übrigens war seit $1^1/_2$ Jahre kein Masernfall auf dem Zimmer beobachtet). Am 4. December wurde das Kind in die epidem. Abtheilung transferirt. Da seit dem 24. November bis jetzt im selben Zimmer 6 Kinder zwischen 1 bis 15 Jahren (neben noch älteren Individuen) sich befanden, ersuchte ich den Collegen Dr. Freudenfeld, die Desinfectionsinhalationen bei diesen als Schutz zu prüfen. Dieser ordnete den Wärterinnen an, dass die Kinder zwei Mal täglich zu inhaliren haben. Aber am 9. December trat bei einem 9 jährigen Mädchen (J. Lapil), welches am 3. December wegen Keratitis aufgenommen worden war, typischer Scharlach auf. Mit Bezug auf die kurze Dauer des vorausgegangenen Spitalsaufenthaltes, sowie auf den Umstand, dass seit vielen Jahren keine Scarlatina hier beobachtet wurde, ist klar, dass auch diese Infection von aussen eingeschleppt wurde, und man setzte die Inhalationen fort. Nach altem Usus wurden die Betten nach diesen transferirten Kindern herausgestellt, ihre Wäsche desinficirt, sonst aber keine Reinigung des Zimmers vorgenommen. Am 9. December waren hier 7 Kinder (1 bis 15 Jahre), 1 Säugling und fünf Weibspersonen (15 bis 25 Jahre) untergebracht. — Aber am 13. December beobachtete Dr. F. während der Nachmittagsvisite bei der 13 jährigen J. Truksa, die am 9. December aufgenommen worden war, plötzliches Erbrechen und Halsbeschwerden; am anderen Tage trat eine Temperatursteigerung über 40° ein, die Angina war intensiv erythematös, Halsdrüsen geschwollen. Es wurde mir Meldung davon gemacht am 14. December. Die Sache schien mir schon damals verdächtig, als trotz angeordneter Inhalation doch die Scarlatina ausbrach. Ich kam auf das Zimmer und constatirte, dass die Wärterinnen zwar die Kinder inhaliren liessen, dass aber der Apparat verdorben war und der Dampf nicht die Desinfectionsflüssigkeit mitriss. Aus der Flasche, wo die Desinfectionsflüssigkeit aufbewahrt war, wurde fast gar nichts verbraucht, und die Wärterinnen gestanden ein, dass im Glase des Apparates immer die ganze Flüssigkeit zurückblieb, so dass die Kinder nur mit Dampf inhalirt haben. Die Sache wurde sofort reparirt, und da die Gefahr sich verdoppelte, so griff ich zu stärkerer Concentration und nahm Aqua calcis ohne jede Verdünnung zur Inhalation. Der somnolente Zustand der oberwähnten Angina und das Fieber dauerten noch am 15. December, so dass Dr. F. das Kind isoliren wollte. Mir kehrte aber wieder der Muth zurück, als ich sah, dass nur die fehlerhafte Ausführung an dem bisherigen Misserfolge schuld war, und

ich überredete den Collegen, das Kind auf dem Zimmer zu lassen. Schon am 16. December sank die Temperatur und nach weiteren 2 Tagen war dieselbe bereits apyretisch. Wer will, mag diesen Fall für eine einfache Angina halten — ich kann das Gegentheil nicht beweisen; aber der unparteiische Beobachter muss zugestehen, dass die Provenienz dieser Angina nach kurz vorhergegangenem Scharlach daselbst und das initiale Erbrechen, die Somnolenz sehr dafür sprechen, dass hier eine Scarlatina sine exanthemate vorhanden war. Ich ordnete zugleich ausgiebige Ventilation des Zimmers an, aber die Bettwäsche von dem Anginafalle wurde nicht desinficirt, und sein Verkehr mit den übrigen Kindern, sofern sie zu seinem Bette kamen, nicht beschränkt. Nebstdem erkrankte weiter am 14. December die 21 jährige Wärterin (J. Veselá) an einer pseudomembranösen Angina, unter hohem Fieber und verbrachte 14 Tage mit dieser Krankheit (auf der internen Abtheilung) zu Bette. Auch die zweite Wärterin, J. Juran (28 Jahre alt) beklagte sich zu dieser Zeit über mässige Halsbeschwerden, konnte aber den Dienst weiter versorgen. Vom 4. December bis zum 30. Januar wurden in diesem verseuchten Zimmer 10 Säuglinge (bezw. Kinder unter einem Jahre), 37 Kinder zwischen 1 bis 15 Jahren, und 28 Weibspersonen (15 bis 25 Jahre) behandelt (die noch älteren sind nicht gerechnet). Während dieser ganzen Zeit, wo nun die Inhalationen unter meiner Aufsicht vorgenommen wurden, und auch später kam kein einziger Fall von acuten Exanthemen mehr vor. Es möge aber verzeichnet werden, dass hier während dieser Zeit zwei Mal ein Gesichtserysipel (Dufek, Weiss) beobachtet wurde, und das ferner bei A. Kleba (2 jährigem Kinde) unter Fiebererscheinungen eine mit croupähnlichen Symptomen bezeichnende Pneumonie auftrat, wo es mir schien, als ob das larvirte Masern wären.

Mit Rücksicht auf diese vorzüglichen Resultate mehrerer Versuchsserien glaube ich mit noch grösserer Berechtigung, als dies in meiner ersten Publication geschah, heute annehmen zu können, dass man in den Desinfectionsinhalationen ein Mittel hat, welches verlässlichen Schutz gegen die Einnistung des Infectionsstoffes der acuten Exantheme im Respirationstracte gewährt und den Ausbruch der Krankheit verhindert, oder wenigstens den Erfolg hat, dass die eingedrungene Infection nur eine locale Reaction hervorruft und sich nicht zu generalisieren vermag. Ja ich glaube sogar, dass man auch eine bereits weit vorgeschrittene Localaffection von Scharlach oder Masern durch energische Desinfection coupiren kann. Gleichzeitig mit den Inhalationen muss auch ausgiebige Ventilation eintreten, womöglich eine permanente. Eine Sicherheit zu der Richtig-

keit dieser, bereits heute sehr wahrscheinlichen Anschauung wird man erst dann erlangen, bis eine noch grössere Reihe von Versuchen gemacht worden sein wird, die unter ebenso ungünstigen hygienischen Verhältnissen, wie es in unserem Spital der Fall war, angestellt werden.

Ich leugne nicht, dass ein viel verlässlicherer und bequemerer Schutz durch die Isolation erreicht wird. Da ich aber überzeugt bin, dass eine ideale, consequente Isolation sehr selten möglich ist, so halte ich für das Beste, beiderlei zu vereinigen, d. h. nach der Isolation noch die Desinfectionsinhalationen bei den Kranken und auch den verschont Gebliebenen vorzunehmen. Bei dem oben beschriebenen Arrangement ist dieselbe keineswegs theuer.

Ich bin nun auch überzeugt, dass der positive Erfolg meiner Beobachtungen dafür spricht, dass die Prämisse, deren Richtigkeit heute bloss als wahrscheinlich gilt, dass nämlich die Infection bei acuten Exanthemen durch den Respirationstract stattfindet, thatsächlich richtig war, und ich will in den folgenden Capiteln darthun, inwiefern dieser Ansicht auch die Pathologie, Pathogenese der Krankheit entspricht.

Schliesslich möge noch bemerkt werden, dass die Erfahrungen auch auf die Therapie der bereits entwickelten Krankheit einen Einfluss haben müssen. Denn man darf sich nicht vorstellen, dass die Invasion der Toxine und der Bakterien bei acuten Exanthemen in einem einzigen Momente geschehen könnte; vielmehr ist wahrscheinlich, dass dies während des ganzen Bestandes der Katarrhalaffectionen statthat, somit noch in den späteren Krankheitsperioden. Und es ist deswegen ganz rationell, dass diese Affectionen durch energische Desinfection behandelt werden. Dadurch wird erstens eine Ansteckung der Angehörigen und Wärterinnen (durch Herabsetzung der Virulenz), ferner wird auch das Zunehmen der Intoxication und Hämatomycose hintangehalten und schliesslich auch eine Reihe von localen und regionären Complicationen verhindert (insbesondere die Otitiden mit allen ihren Folgeerscheinungen, und andererseits die Lungencomplicationen).

Und es bleibt vielleicht nur in den pestähnlich verlaufenden Fällen (Heubner), wo der Tod nach 1—2—3 Tagen eintritt, die durch eine enorme Virulenz des Contagiums bedingt sind, das oben angegebene Verfahren machtlos, denn bei denselben wird das Individuum nicht von Seite der Localaffectionen, sondern vielmehr durch die Intoxication gefährdet. Hier bleibt das Feld für ein (Schutz-)Serum offen.

Bemerkung. Diese Arbeit bildet das Einleitungscapitel einer Monographie, die ehestens im Verlage von Veit & Comp. unter dem Titel: „Die Prophylaxe der acuten Exantheme“ erscheinen wird.

[Aus der hygienischen Untersuchungsanstalt der Stadt Danzig.]
(Director: Dr. Petruschky.)

Eine Anmerkung zu dem Lehrsatze:
„Die ruhige Exspirationsluft des Phthisikers ist vollkommen frei von Tuberkelbacillen."

Von

Dr. med. **Wilh. Koelzer,**
früher Assistent des Instituts.

Auf den letzten Tuberculosecongressen ist allgemein der Satz anerkannt worden, dass die ruhige Exspirationsluft des Phthisikers keimfrei sei, in dem Sinne, dass bei der gewöhnlichen Ausatmung weder Tuberkelbacillen noch die Bakterien der Mischinfection aus der Lunge des Phthisikers in die Luft gelangen. Ebendiesen Satz hat Cornet in sein grosses Werk über Tuberculose aufgenommen.

Ich möchte zu diesem Lehrsatze eine Anmerkung machen, welche seine wichtige praktische Bedeutung nicht beeinflusst, aber insofern von wissenschaftlichem Interesse sein dürfte, als sie die Umstände darlegt, unter welchen auch bei gänzlich ruhiger Exspiration Tuberkelbacillen ausgeathmet werden können. Ich betone vorweg, dass meine Ausführungen in praktischer Hinsicht kaum irgend einen Einfluss auf die bisher getroffenen Einrichtungen haben können, weil die Zahl der in Frage kommenden ausgeathmeten Bacillen eine zu geringe und daher kaum schädliche ist.

Der Satz, dass die ruhige Exspirationsluft keimfrei ist, hat seine wesentliche Begründung in der vielfach experimentell erprobten Thatsache, dass von feuchten Oberflächen durch — selbst heftigere — Luftströmungen kleinste Theilchen, Pilze, Bakterien nicht losgelöst und in die Luft geführt werden. Eine derartige Loslösung würde erst dann erfolgen, wenn die

feuchte Oberfläche zugleich mechanisch stärker erschüttert würde, oder auch der über die Oberfläche streichende Luftstrom so stark würde, dass er selbst eine derartige Erschütterung und in Folge dessen Loslösung bedingen würde. Es ist deshalb auch mit Recht vielfach hervorgehoben worden, dass der Phthisiker bei sehr heftigen Athembewegungen durch Versprühung in den Luftwegen Bacillen ausathmen könne, und soll der obige Satz deshalb nur für die ruhige Exspirationsluft gelten. Als Stütze des Satzes dient ferner die Feststellung Naegeli's, dass nichtflüchtige Stoffe, also auch Bakterien, nicht durch Verdunstung aus Flüssigkeiten und feuchten Substanzen in die Luft entweichen können.

Es lagen nun eine Reihe von Arbeiten vor, deren Verfasser den experimentellen Beweis dafür erbracht zu haben glaubten, dass die ruhige Ausathmungsluft der Phthisiker Tuberkelbacillen enthalte. Diese Arbeiten wurden jedoch als nicht einwandfrei verworfen, weil bei der Ausführung der Versuche zum Theil der Sputumverstäubung, zum Theil der — erst späterhin betonten — Versprühung feinster Tröpfchen beim Husten, Sprechen, heftigen Athmen u. s. w. nicht genügend Rechnung getragen war.

Andererseits war eine Majorität von experimentellen Arbeiten vorhanden, von denen die einen beweisen sollten, dass die Exspirationsluft des Gesunden keimfrei sei, die anderen, dass der Phthisiker keine Tuberkelbacillen ausathme.

Auf die Frage, ob die Exspirationsluft des Gesunden vollkommen keimfrei sei, will ich, weil hier ohne Belang, nicht eingehen. Zu den experimentellen Beweisen aber, dass die Ausathmungsluft des Phthisikers frei von Tuberkelbacillen sein soll, möchte ich die Frage aufwerfen, ob ein solcher Beweis mit unseren jetzigen Mitteln überhaupt sicher zu führen ist, ob die Schwierigkeit eines vollkommen einwandfreien Versuches nicht zu gross ist, als dass die vielleicht nur sehr geringe Zahl von Bacillen nachweisbar wäre.

Als Beleg dafür, dass der Nachweis sehr schwierig sein muss, möchte ich folgende von Cornet mitgetheilten Versuche anführen.

Cornet liess Patienten mit explosivem Husten und bacillenreichem Auswurf einen ganzen Tag lang in eine Petri'sche Schale husten. Der Inhalt wurde dann gesammelt und Meerschweinchen intraperitoneal injicirt. In einer ersten Serie von 18 Fällen zeigten zwei der angehusteten Schalen deutlich Sputum, die hiermit injicirten Thiere starben an Tuberculose; von den 16 anderen bekamen nur zwei Tuberculose der Bauchhöhle, obwohl die Schalen zumeist mit einer mehr oder minder dichten Schleimschicht bedeckt waren. Eine zweite Versuchsreihe mit 15 Fällen aber verlief vollkommen negativ!

Wenn also hier unter so äusserst günstigen Versuchsbedingungen 29 von 33 Versuchen negativ ausfielen, wie viel Mal schwerer muss dann der Nachweis der Bacillen in der ruhigen Ausathmungsluft sein! Man bedenke, dass der Versuch im Grossen gar nicht einwandfrei angestellt werden kann! Man kann nur die direct dem Munde des Patienten entströmende Luft benutzen! Die Versuchsdauer kann nur eine sehr kurze sein, da sonst der Patient — es kommt ja besonders der Schwerkranke in Betracht — in unerlaubter Weise überanstrengt werden müsste! Es kommt dazu noch die nothwendige peinliche Ueberwachung, dass nicht bacillenbeladener Staub, versprühte Tröpfchen, ein Husten, Niesen, Sprechen, heftiges Athmen u. s. w. den Versuch stört!

Es liegt daher die Annahme nahe, dass ein einwandfreier experimenteller Beweis in der Frage, ob geringe Mengen von Bacillen bei ruhiger Ausathmung in die Luft gelangen können oder nicht, überhaupt fast unmöglich ist.

Ich habe mit der freundlichen Erlaubniss von Herrn San.-Rath Freymut auf der Tuberculoseabtheilung des Danziger Stadtlazareths eine Reihe von Versuchen angestellt, deren Ergebniss dann auch — bis auf eine interessante Ausnahme — ein negatives war.

Die Versuche wurden bei 15 Patienten in der Weise angestellt, dass dieselben im mässig verdunkelten Zimmer 7 bis 15 Minuten (je nach der Schwere der Erkrankung) ruhig gegen eine von mir selbst in 5 bis 8 ^{cm} Entfernung vom Munde gehaltene sterile Petri'sche Schale athmeten, welche 5 ^{ccm} sterilisirte Gelatine oder physiologische Kochsalzlösung enthielt. Ich überwachte während der Versuchsdauer auf's Genaueste, dass nicht Husten, Niesen, Sprechen, scharfes Athmen, irgend welche Bewegungen des Mundes u. s. w. den Versuch stören würden. Die Patienten waren so instruirt, dass sie, falls sie husten oder auswerfen mussten, mir vorher mit der Hand ein Zeichen gaben; die Petri'sche Schale wurde dann für eine gewisse Zeit entfernt. Damit in einem Raum, in dem mehrere Patienten lagen, eine Controle dafür bestehe, dass nicht verstäubtes Sputum u. s. w. den Versuch werthlos mache, so würde 30 bis 50 ^{cm} entfernt von dem Munde des Patienten jedes Mal eine zweite sterile mit gleicher Flüssigkeit gefüllte Petri'sche Schale offen stehen gelassen. Sofort nach Beendigung des Versuches wurde dann der Inhalt der Petri'schen Schalen je einem Meerschweinchen intraperitoneal, bei einigen Fällen subcutan injicirt.

Es wurden also 30 Meerschweinchen auf diese Weise injicirt. Von diesen 30 Meerschweinchen blieben 29 gesund; ich muss hinzufügen, dass später einige von diesen an intercurrenten Krankeiten starben, ohne jedoch

bei der Section eine Spur von Tuberculose zu zeigen. Ein einziges Thier jedoch, das intraperitoneal injicirt war, magerte stark ab und starb nach 10 Wochen an typischer allgemeiner Tuberculose des Bauchfells, der Leber, Lunge, Milz und Niere — in den Herden wurden die Tuberkelbacillen mikroskopisch nachgewiesen —, und zwar war es auffallender Weise das Thier, bei dem die eingespritzte Flüssigkeit von dem unter allen am schwersten erkrankten Patienten angeathmet war, der zugleich als einziger eine starke Kehlkopftuberculose mit nachgewiesenen Ulcera hatte. Dieser eine Fall, ausgezeichnet durch die Schwere der Erkrankung und das starke Ergriffensein des Kehlkopfes, steht den anderen 14 Fällen, bei denen der Kehlkopf nicht ergriffen war, sowie den 15 Controlinjectionen derart prägnant gegenüber, dass wir bei ihm eine Ausscheidung von Bacillen durch die ruhige Exspirationsluft annehmen müssen. Es ist also schwere Kehlkopfphthise als eine Complication zu betrachten, welche eine experimentell nachweisbare Ausscheidung von Tuberkelbacillen schaffen kann. Es könnte diese Ausscheidung begünstigt sein durch die stete Bewegung der Stimmbänder, zumal da in dem Augenblick, in dem die feuchten, an einander liegenden Stimmbänder sich von einander entfernen, eine Absprengung feiner Bläschen stattfinden muss.

Ich möchte aber nunmehr auf Verhältnisse in der Lunge hinweisen, unter denen eine — wenn vielleicht auch sehr geringe und nicht wesentliche — Ausathmung von Tuberkelbacillen auch bei gänzlich ruhiger Athmung erfolgen kann.

Es wurde oben betont, dass die Hauptstütze dafür, dass die Exspirationsluft bacillenfrei sei, in dem Satze liegt, dass von feuchten Oberflächen durch den Luftstrom Bakterien oder bakterienhaltige kleinste Theilchen nicht losgelöst werden. Dies trifft auch für die gesunde Lunge zu; in der tuberculös erkrankten Lunge aber liegen die Verhältnisse anders, kommen ganz neue Factoren in Betracht, welche den Standpunkt in der von uns zu erörternden Frage ändern müssen. In den tuberculös erkrankten Lungenpartieen wird reichlich eitriger Schleim gebildet, der sich den oberen Luftwegen zu bewegt. Je schwerer die Erkrankung, je diffuser der Process, je stärker der Auswurf, um so reichlicher der eitrige Schleim in der Lunge, oft beladen mit enormen Mengen von Tuberkelbacillen. Die Athmungsluft treibt diesen Schleim, wenn er, wie so häufig, das Lumen der Bronchialverzweigungen verstopft, hin und her, um sich nach der Peripherie bezw. in umgekehrter Richtung Bahn zu brechen. Hierdurch ist natürlich ein fortwährendes Platzen von Blasen bedingt. Wir hören dies an der Thoraxwand deutlich als Rasselgeräusche und bezeichnen diese Geräusche je nach der Grösse der Blasen als gross-, mittel- und kleinblasig.

Mit anderen Worten: Es findet in der tuberculösen Lunge eine — je nach der Ausdehnung des Processes — mehr oder minder reichliche Versprühung des mit Tuberkelbacillen beladenen eitrigen Schleimes statt; denn es ist eine physikalisch feststehende Thatsache, dass jedes Platzen einer Blase, als auch jedes Rasselgeräusch von einer Versprühung begleitet ist, von einer Loslösung feiner Flüssigkeitsteilchen und Bläschen. Nur findet die Versprühung, der Grösse der platzenden Blasen entsprechend, in kleinem Maassstabe statt. Wo bleiben nun die sich loslösenden Flüssigkeitstheilchen? Alle irgendwie gröberen Theilchen werden sich sofort wieder an der Wand der Schleimhaut absetzen, dies gilt aber nicht von den bei der Versprühung sich bildenden allerfeinsten Bläschen. Es ist physikalisch feststehend — man vergleiche hierüber die Arbeiten aus dem Flüggeschen Institut —, dass bei der Sputumversprühung wie bei jedem Platzen von Blasen sich feine Flüssigkeitsbläschen bilden, die sich in der Luft längere Zeit schwebend erhalten können, die also derart unwesentlich schwerer als die Luft sind, dass sie nur bei ganz ruhiger Luft langsam zu Boden sinken würden. Ebensolche feinste Bläschen nun kann der exspiratorische Luftstrom — der sich durch den eitrigen Schleim Bahn bricht — mit herausreissen und somit die solchen Bläschen anhaftenden Bacillen aus der Lunge in die Luft tragen. Dies braucht natürlich nicht immer stattzufinden; aber dass es bei andauernd zahlreichen Rasselgeräuschen, besonders bei exspiratorischen und mittel- bis grossblasigen nicht nur so sein kann, sondern so sein muss, ist ein physikalisches Postulat. Dass auch von diesen feinsten Bläschen noch ein Theil an der Schleimhaut der Bronchialverästelungen haften bleiben wird, ist sicher, ändert aber nur die Quantität. Es fragt sich nur noch: „Werden so viele Bacillen ausgeschieden, dass sie schädlich wirken können?“ — und darauf werde ich noch zurückkommen.

Um meine Ausführungen noch weiter zu stützen und zu beweisen, möchte ich noch zweierlei anführen.

Erstens möchte ich betonen, dass man bei jenen feinsten Bläschen von den dem Auge deutlich wahrnehmbaren Bläschen fast ganz absehen muss. Zum Beweise dafür, mit welch' ausserordentlich feinen physikalischen Vorgängen man es hier zu thun hat, möchte ich die Versuche von v. Naegeli und Buchner[1] anführen. Die Autoren nahmen vollkommen sterilisirten Quarzsand von 1 bis 3 ^{mm} Korndurchmesser und übergossen ihn mit verdünnten Reinculturen von Bakterien. Auf den Sandboden wurden dann geöffnete sterile Gläser mit Nährlösung gestellt, und dann

[1] v. Naegeli und Buchner, Der Uebergang von Spaltpilzen in die Luft. *Centralblatt für med. Wissenschaften.* 1882. Nr. 29.

das Ganze mit einer Glasglocke bedeckt. Zur Erzeugung eines aufsteigenden Luftstromes innerhalb der Glocke diente die Erwärmung des Sandbodens. Wenn nun das Niveau der Bakterienflüssigkeit im Sandboden sinken gelassen wurde, trat ein Knistern ein, das durch das Platzen der zwischen den Sandkörnern ausgebreiteten feinen Wasserhäutchen bedingt war. Es zeigte sich alsdann, dass eine Ablösung und ein Transport von Bakterien aus dem Sandboden in die sterilen Gläser, d. h. bis zu einer Höhe von 10 ^{cm} über dem Sandboden, stattgefunden hatte. Durch die bakteriologischen Cautelen waren Zufälligkeiten ausgeschlossen. Es wuchsen jedes Mal in den Gläsern die Bakterien, mit denen der Boden imprägnirt worden war. Es beweist dies auch — wie ja auch selbstverständlich —, dass derartig feinste Flüssigkeitstheilchen und Bläschen die Verschlepper der Bakterien sein können.

Zweitens möchte ich dem Einwurf, dass jene versprühten feinen Flüssigkeitsbläschen sich sicherlich an den Wänden der Ausführungsgänge absetzen, also überhaupt nicht in die Aussenluft gelangen, entgegnen und zeigen, warum diese Annahme nicht richtig ist. Dass die meisten versprühten Theilchen sich allerdings absetzen, betonte ich schon; dass aber feinste Bläschen durch den Luftstrom, besonders in seinem axialen Theil, herausgeführt werden können, beweist sich schon dadurch, dass in umgekehrter Richtung das Stattfinden eines Transportes feinster Theilchen von aussen her bis in die Lungenalveolen eine bewiesene physikalische Thatsache ist. Die Befunde bei der Kohlenstaubinhalation haben den Beweis erbracht, dass ein Theil des Kohlenstaubes durch die Inspiration bis in die Lungenalveolen gelangt, ja, die Theorie der Inhalationstuberculose gründet sich, unterstützt durch die Sectionsbefunde, auf dieses Gesetz. Dass nun aber umgekehrt versprühte feinste Theilchen und Bläschen aus der Lunge in die Luft gelangen, dafür ist der Beweis am so eher erbracht, als die physikalischen Bedingungen hier nicht nur dieselben, sondern sogar günstigere sind, indem der Transport hier aus einem engen in ein stets zunehmend weiteres Lumen erfolgt, während für den Inspirationsstrom des Lumen sich stets verengt. (Ebenso entbehrt natürlich die Annahme, dass Mund oder Nase filtrirend wirken sollen, jeder physiologischen Begründung, indem die Veränderungen des Lumens und die Krümmungen durch die entstehenden Luftwirbel nur die Quantität der herausgeführten feinsten Bläschen beeinflussen können.)

Wir kommen nun zu der Frage: „Wie gross ist die Zahl der auf diese Art ausgeschiedenen Bacillen? Wird eine erhebliche Schädigung der Umgebung, eine stärkere Infectionsmöglichkeit geschaffen? —“ und hier muss erfreulicher Weise bei näherer Erwägung aller in Frage kommenden Momente gesagt werden, dass mit grösster Wahrscheinlichkeit

die Zahl der Bacillen eine derart geringe ist, dass eine wesentliche Infectionsmöglichkeit — besonders im Vergleich mit den starken Infectionsquellen des verstäubten Sputums, versprühter Tröpfchen u. s. w. — kaum anzunehmen ist. Ich betonte deshalb gleich zu Anfang, dass meine Ausführungen mehr von wissenschaftlichem und principiellem als von praktischem Interesse sind. Denn dass feinste Bläschen aus der Lunge geführt werden können, beweist noch nicht, dass dies nun auch stets, etwa bei jedem Athemzuge geschehen muss; ferner kann die Zahl der feinsten Bläschen nur eine kleine sein; dass den Bläschen immer Bacillen anhaften, ist auch noch nicht gesagt; sollten die Bläschen sich zu Boden senken, so ist es immerhin wahrscheinlicher, dass die wenigen ihnen anhaftenden Bacillen absterben, als dass sie durch Verstäubung in die Luft gelangen und eingeathmet werden könnten. Sollten solche Bläschen sich aber in der Luft schwebend erhalten, so wäre selbst, falls sie eingeathmet würden, der Untergang der Bacillen an der Stelle des Haftenbleibens oder die Hinausbeförderung durch das Flimmerepithel immerhin wahrscheinlicher als ihre Ansiedelung; also auch dann noch wäre das Zustandekommen einer Infection selten. Am meisten beachtenswerth erscheint mir noch bei schwer Erkrankten die Inficirung des Kopfkissens Nachts während des Schlafes, besonders wenn der Patient mit offenem Munde schläft; dass dem Kopfkissen nach beendetem Schlaf eine Zahl von Bacillen anhaftet, welche durch die ruhige Athmung aus der Lunge geführt wurde, scheint mir in solchen Fällen wahrscheinlich; jedoch wird auch hier die Infectionsmöglichkeit bei weitem durch die beim Husten und Schnarchen entstehende Gefahr überwogen. Man sieht also, der Gedanke an eine irgend wesentliche Infectionsmöglichkeit verschwindet bei eingehender Prüfung immer mehr, und selbst der Hinweis darauf, dass die Athmung andauernd stattfinde und dadurch die Inficirungsmöglichkeit erhöht würde, vermag die Auffassung hierüber nicht zu verändern. Es ergiebt sich also aus dem Gesagten leicht die Folgerung, dass weder in der Heilstättenfrage noch in den Verhaltungsmaassregeln für Lungenkranke etwas zu ändern ist; nur wird man das Anathmen und überhaupt das nahe Athmen — besonders in Hinsicht auf den Schlaf und die Beziehungen von Mutter und Kind — strenger als bisher verbieten.

Aus all' diesen Erörterungen wird wohl zugleich Jedem ersichtlich sein, warum der Nachweis der bei ruhiger Athmung zur Ausscheidung gelangenden Bacillen auf exactem experimentellem Wege fast unmöglich ist.

Ich möchte nunmehr meine Ausführungen in folgenden Sätzen zusammenfassen:

1. Der Satz: „Die ruhige Exspirationsluft des Phthisikers ist frei von Tuberkelbacillen“ ist in folgender Weise zu verändern: „Die ruhige Exspirationsluft des Phthisikers ist nicht keimfrei, jedoch findet durch sie eine Ausscheidung von Tuberkelbacillen nur unter besonderen Bedingungen und auch dann nur in so geringer Menge statt, dass in praktischer Hinsicht von der Exspirationsluft als einer wesentlichen Infectionsquelle nicht die Rede sein kann.“

2. Die Quelle der Inficirung der Exspirationsluft ist gegeben durch jene Versprühung eitrigen Schleimes in der Lunge, die wir als Rasselgeräusche deutlich hören.

3. Die bei der ruhigen Exspiration ausgeschiedenen Bacillen sind so wenige an Zahl, dass sie sich dem exacten experimentellen Nachweis leicht entziehen.

4. Die Infectionsmöglichkeit durch die ruhige Exspirationsluft tritt erheblich vor derjenigen zurück, welche die Verstäubung des Sputums und die Versprühung desselben durch Husten u. s. w. bietet.

5. Schwere Kehlkopftuberculose begünstigt die Inficirung der ruhigen Exspirationsluft quantitativ derart, dass eine experimentell nachweisbare Menge von Bacillen ausgeathmet wird.

Weitere Versuche in dieser Richtung dürften von principiellem, wenn auch weniger von praktischem Interesse sein.

[Aus dem Institut für Infectionskrankheiten zu Berlin.]
(Director: Geh. Med.-Rath Prof. Dr. R. Koch.)

Die specifische Agglutination der Meningokokken als Hilfsmittel zu ihrer Artbestimmung und zur bakteriologischen Diagnose der epidemischen Genickstarre.

Von

Prof. Dr. **H. Jaeger,**
Generaloberarzt in Strassburg i/E.

Die Unterscheidung einander nahe stehender Bakterienarten mittels der gebräuchlichen Culturverfahren, Färbemethoden, Thierversuche ist immer schwieriger, complicirter und trotz allem immer unsicherer geworden, je mehr man sich überzeugen musste, dass die jeweils den bisherigen Kriterien neu hinzugefügten Merkmale nichts für die im Einzelfall uns interessirende specifische Bakterienart absolut Charakteristisches haben, sondern gelegentlich auch bei verwandten Arten vorkommen. Und doch erscheint beispielsweise die Erzeugung der Cholera, der Pest, der Ruhr etwas so Specifisches, dass man von der Voraussetzung einer Specifität absolut nicht abgehen konnte.

Da haben denn die Studien der letzten Jahre über das Wesen der Immunität auch nach der Richtung der Differentialdiagnose specifischer Arten Wandel geschaffen und uns neue, zuverlässige Unterscheidungsmerkmale biologischer Natur kennen gelehrt in den bei künstlicher Immunisirung entstehenden Agglutininen und Bakteriolysinen. Bei der Diagnose der Cholera, des Typhus, der bacillären Ruhr, der Pest kann und will man diese entscheidenden diagnostischen Hülfsmittel nicht mehr entbehren und schon ist auch zur Unterscheidung der typischen pyogenen Staphylokokken von anderen, morphologisch und bei Cultur- und Thierversuch von diesen nicht unterscheidbaren Kokken von Kolle und Otto[1]

[1] Kolle und Otto, Die Differenzirung der Staphylokokken mittels der Agglutination. *Diese Zeitschrift.* 1902. Bd. XLI.

dieser Weg mit Erfolg beschritten worden. Sie haben durch Immunisirung von Versuchsthieren Sera gewonnen, welche Culturen des Staphylococcus aureus und albus, welche sie aus Abscessen, Phlegmonen, Furunkeln gezüchtet hatten, in specifischer Weise agglutiniren, wogegen bei indifferenten Kokken, auch wenn sie morphologisch und culturell mit den pyogenen Staphylokokken in allen Punkten übereinstimmen, die specifische Agglutinationsreaction ausbleibt.

Dieser Erfolg musste mich ermutigen, den schon längst gehegten Plan zu verwirklichen und an die Frage heranzugehen, ob nicht auch für die specifischen Kokken der epidemischen Genickstarre durch Immunisirung von Versuchsthieren ein genügend hochwerthiges Serum zu gewinnen sei, welches die echten Meningokokkenstämme in typischer Weise und in höheren Verdünnungen agglutinirt, die denselben mehr oder weniger ähnlichen oder verwandten Kokkenarten aber unbeeinflusst lässt und so eine Differenzirung gestattet.

Ich habe diese Studien zu Anfang November v. J. im Institute für Infectionskrankheiten auf der Hrn. Prof. Kolle unterstellten Abtheilung begonnen und spreche ich hier Hrn. Geheimrath Koch für die Erlaubniss im Institute zu arbeiten, sowie für sein den Arbeiten entgegengebrachtes gütiges Interesse, ferner Hrn. Prof. Kolle für seine Rathschläge bei Ausführung der Arbeiten, welche er mir, der ich bislang auf diesem Gebiete noch nicht gearbeitet hatte, bereitwilligst ertheilt hat, meinen verbindlichsten Dank aus. Auch den HHrn. Oberärzten Dr. Otto und Dr. Hetsch sage ich für mannigfache freundliche Unterstützung besten Dank. —

Mit den Meningokokken verhält es sich in mancher Hinsicht ähnlich wie mit den Staphylokokken: ihre Pathogenität für Versuchsthiere ist eher noch geringer, lässt sich also zur Unterscheidung der specifischen von etwa sonst ähnlichen nicht specifischen Kokken wenig verwerthen, und wenn auch im Allgemeinen der Typus des Meningococcus meist der ist, dass ihn zartes Wachsthum, Gebundensein an Brüttemperatur (wenigstens für die ersten Culturen) negatives oder doch nicht ganz ausgesprochen positives Verhalten gegen die Gram'sche Färbung von den Staphylokokken und manchen Haufenkokken, wie sie in Anginen, im Nasenschleim, im Staub der Zimmer u. s. w. gefunden werden unterscheidet, so kommen doch nicht selten Fälle vor, wo die Entscheidung schwierig wird, ob man es mit weniger typisch gewachsenen Meningokokken oder mit anderen im menschlichen Körper pathogen oder wenigstens parasitisch lebenden Kokken zu thun hat. Man findet nämlich auch unter den letzteren nicht selten Arten, welche gleichfalls anspruchsvoll an Temperatur- und Nährsubstrat sind, zartes Wachsthum und negatives oder nicht ausgesprochen positives

Verhalten gegen die Gram'sche Färbemethode darbieten. Zu ihnen gehört unter anderen der Mikrococcus catarralis (Seifert-Pfeiffer).

Von ganz besonderer Wichtigkeit musste es aber sein, durch Einführung der Agglutinationsreaction endgültig festzustellen, ob die von verschiedenen Forschern bei verschiedenen Epidemieen beschriebenen und zum Theil etwas different geschilderten Meningokokken eine specifische Einheit darstellen. Diese Frage hat sich in ihrer Bedeutung noch verschärft, seit von Seiten Weichselbaum's und seiner Schüler versucht worden ist, nur diejenigen Meningokokken für echte zu erklären, welche sich durch besondere Fragilität gegen äussere Einflüsse und streng negatives Verhalten gegen die Gram'sche Färbung auszeichneten.

Da nach dieser Lehre den von mir beschriebenen Kokken die Echtheit abgesprochen werden sollte, so musste dieser Umstand auch für meine Versuchsanordnung von Bedeutung sein. Ich habe also zwei verschiedene Serien von Thieren der Immunisirung unterworfen und zwar wurden die einen mit einem typischen Stamm meiner Stuttgarter Culturen — von Kràl bezogen — behandelt, die anderen wurden der Immunisirung mit einer gleichfalls von Kràl bezogenen Weichselbaum'schen Cultur und zwar des von mir als „Weichselbaum Staphylokokkentypus zart“[1] bezeichneten Stammes unterworfen.

Die Immunisirung wurde an Kaninchen ausgeführt und zwar wurden zunächst für jeden der zwei Culturstämme zwei Thiere genommen. Die zur Immunisirung verwendeten Culturen waren 48 Stunden auf schwachalkalischem 1 procent. Traubenzuckeragar in schrägerstarrten Röhren gewachsen. Von diesen wurden je 2 Oesen bezw. 4 Oesen in je 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung (0·8 Procent) aufgeschwemmt, sodann durch 2stündiges Erhitzen auf 65° abgetödtet und nunmehr den Thieren in die Ohrvene injicirt.

Es traten bei sämmtlichen Thieren keine erheblichen krankhaften Erscheinungen auf, nur das Körpergewicht ging in den nächsten 2 Tagen etwas herab. Am 5. Tage wurde die Injection wiederholt mit der doppelten Dosis: je 4 bezw. 8 Oesen bei 65° abgetödteter Cultur. 6 Tage nach dieser zweiten Injection wurde Blut aus der Ohrvene entnommen (Serum I) und zwar nur denjenigen Thieren, welche die grösseren Dosen (4 + 8 ccm) Cultur erhalten hatten. Die beiden anderen (2 + 4 Oesen) wurden zunächst noch weiter immunisirt: 12 bezw. 13 Tage nach den ersten In-

---

[1] Vgl. meinen Aufsatz: Zur Frage der morphologischen u. biologischen Charakterisirung des Meningococcus intracellularis. *Centralblatt für Bakteriologie.* 1902. Abth. I. Bd. XXXIII. Nr. 1.

jectionen erhielten alle vier Thiere je eine ganze Cultur in je 2 ccm physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt in die Ohrvene injicirt und 6 Tage später — 19 Tage nach der ersten Injection — wurde allen Thieren Blut entnommen (Serum I).

Die Dosis der Injectionen wurde nunmehr noch erheblich gesteigert: es kamen jetzt je drei Petrischalen voll Cultur bei denjenigen Thieren, bei welchen mit niedrigen Dosen angefangen worden, zur Anwendung. Nach 5 Tagen Blutentnahme (Serum II). Eines der Thiere dieser Serie musste wegen Kaninchenseuche getödtet werden. Bei den drei übrigen wurde die Immunisirung durch Injection noch grösserer Culturmassen höher getrieben: es wurden jetzt je zehn Petrischalen in je 5 ccm Kochsalzlösung aufgeschwemmt, im Schüttelapparat bei 63° zwei Stunden gehalten und dann in die Ohrvenen (einem der Thiere in die Halsvene) injicirt. Nach 7 Tagen wurde Blut entnommen und so das Serum III erhalten. — Durchweg wurde die Injection auch dieser grossen Mengen abgetödteter Culturen von den Thieren sehr gut ertragen.

Schliesslich wurden Anfangs December nochmals zwei Kaninchen mit meiner Stuttgarter Cultur mit grossen Dosen behandelt und zwar erhielt das eine derselben vier, das andere sechs Petrischalen wie bisher abgetödteter Cultur in je 5 ccm aufgeschwemmt in die Ohrvene als erste Dosis; nach 7 Tagen nochmals Injection von Aufschwemmung von je 15 Petrischalen; 14 Tage später Verblutenlassen. An demselben Tage wurden auch die vorgenannten Thiere ausgeblutet und die sämmtlichen Sera im Trocknungsapparat des Instituts für Infectionskrankheiten getrocknet. Die Herstellung des Trockenserums hat, da mein Urlaub zu Ende war, Hr. Oberarzt Dr. Hetsch freundlichst besorgt und mir die Sera Ende Januar nach Strassburg gesandt. Leider konnte ich aus dienstlichen Gründen an ihre Untersuchung erst Mitte April herangehen. Diese Untersuchungen sind daher noch nicht abgeschlossen und wird über dieselben erst später berichtet werden.

Wir haben sonach folgende Sera:

1. Thiere immunisirt mit Stamm Jaeger aus Stuttgart:

Thier a mit grösseren Culturmengen behandelt
„ b „ kleineren „ „

Bezeichnung der Sera:

Stamm Stuttgart, Thier a, Serum I, II, III, (IV),
„ „ „ b, „ I, II, III, (IV),
„ „ „ c, „ I, II, (III),
„ „ „ d, „ I, II, (III).

2. Thiere immunisirt mit Stamm Weichselbaum, bezogen von Kràl, von mir bezeichnet als Staphylokokkentyphus.[1]

Thier a mit grösseren Culturmengen behandelt,
„ b „ kleineren „ „ .

Bezeichnung der Sera:

Stamm Weichselbaum, Thier a, Serum I, II, III,
„ „ „ b, „ (I) (Trockenserum)[2]
(Thier frühzeitig an Kaninchenseuche eingegangen).

Ich gehe nunmehr zur Schilderung der Provenienz der mittels dieser Sera auf Agglutination geprüften Culturen über.

1. Stamm Jaeger, Stuttgart. Wie schon oben erwähnt, ursprünglich von mir bei der Stuttgarter Epidemie gezüchtet und später in Königsberg von mir von Kràl's Laboratorium wieder bezogen.

2. Stamm Jaeger H. Berlin rührt von dem in einer früheren Mittheilung[3] von mir erwähnten, von Krönig beobachteten Berliner Falle her: obwohl in jenem Falle im Ausstrich aus Eiter Bilder von intracellulären Diplokokken gesehen waren, die auf den Meningococcus schliessen liessen, so hatten die Culturen doch nur Staphylococcus aureus ergeben. Es gelang mir damals, aus zweien der mir vom damaligen Assistenten des Hrn. Prof. Krönig, Hrn. Dr. Hellendall zugesandten Staphylokokkenculturen mittels Plattenpassage die Meningokokken noch herauszuzüchten.

3. Stamm Meningococcus Jaeger. Meine Kokken, von mir nochmals von Kràl bezogen, als Weichselbaum mich um eine meiner Culturen ersucht hatte mit der Mittheilung, dass die von Kràl ihm gesandten Culturen von den seinigen Abweichungen zeigen.

4. Stamm Diplococcus Jaeger habe ich von Czaplewski erhalten, der ihn von Albrecht in Wien hatte. Dieser hatte ihn seiner Zeit von Kràl als den von mir isolirten Meningokokkenstamm bezogen.

5. Stamm F. Königsberg zart. Von mir aus einem Falle von Cerebrospinalmeningitis in der Kinderklinik des Hrn. Prof. Falkenheim in Königsberg aus Lumbalpunctionsflüssigkeit gezüchtet.

---

[1] Nur morphologisch zu verstehen, im Gegensatz zu „Streptokokkentypus“. Vgl. meine Arbeit: Zur morphologischen und biologischen Charakterisirung des Meningococcus intracellularis. *Centralblatt für Bakteriologie*. 1902. Abth. I. Bd. XXXIII. S 30.

[2] Die eingeklammerten Zahlen betreffen Trockenserum.

[3] Epidemiologisches u. Bakteriologisches über Cerebrospinalmeningitis. *Deutsche med. Wochenschrift*. 1899. Nr. 29. S. 472.

6. Stamm F. Königsberg, dick. Aus demselben Falle stammend, dicke Beläge bildende, aber nach Gram sich entfärbende, bei 22 bis 23° C. sehr spärlich wachsende, die Gelatine nicht verflüssigende Kokken.

7. Stamm G. Darmstadt. Von Generaloberarzt Plagge bei der Darmstädter Militärepidemie 1899 aus Gehirn und Rückenmark nach der Obduction gezüchtet.

8. Stamm H. Darmstadt. Gleichfalls von Plagge aus Lumbalpunctionsflüssigkeit gezüchtet.

9. Stamm J. Darmstadt. Von Plagge bei derselben Epidemie aus dem Nasenschleim eines an Genickstarre Erkrankten gezüchtet.

10. Stamm Weichselbaum Staphylokokkentypus dünn. Wie schon erwähnt von Kràl bezogene Cultur des Coccus von Weichselbaum.

11. Stamm Weichselbaum Staphylokokkentypus dick. Ebenso wie 10; zeigt sich aber nach Plattenpassage kräftiger als die erste.

12. Stamm Weichselbaum Streptokokkentypus. Ebenso wie 10 und 11, bildet aber lange Doppelketten.

13. Stamm Weichselbaum Meningococcus II, mir von Czaplewski zugesandt mit der Notiz: „von Dr. Urbahn, welcher bei uns arbeitet, von Kràl erhalten."

14. Stamm T 106, mir von Czaplewski zugesandt mit der Notiz: „T 106 stammt aus dem Weichselbaum'schen Institut, von Prof. Albrecht zu seiner Arbeit benutzt."

15. Stamm Sch. Von mir in Königsberg aus einem Falle von Meningitis csp. aus der Lumbalpunctionsflüssigkeit gezüchtet. Wächst dick, entfärbt sich nach Gram.

16. Stamm K. Von mir in Königsberg aus einem Falle von Angina tonsillaris gezüchtet. Dem Meningococcus culturell ziemlich ähnlich; sehr zartes Wachstum; Entfärbung nach Gram.

17. Stamm Luftcoccus. Auf einer Luftplatte angetroffene, dem Meningococcus gleichfalls ziemlich ähnliche Cultur.

18. Stamm Mikrococcus catarrhalis, von Czaplewski erhalten.

19. Stamm Mikrococcus quadrigeminus Czaplewski; von diesem aus Vaccine gezüchtet.

20. Stamm Staphylococcus pyogenes aureus I, von Kolle aus eitriger Peritonitis gezüchtet (vgl. die oben citirte Arbeit von Kolle und Otto).

21. Stamm Staphylococcus aureus XV, von Otto aus Abscess gezüchtet.

Das Verfahren der Agglutinationsprüfung war das im Institut für Infectionskrankheiten gebräuchliche: die erforderlichen Serummengen wurden mit täglich frisch bereiteter, durch gehärtete Filter filtrirter physiologischer Kochsalzlösung in entsprechender Weise verdünnt und von den erhaltenen Verdünnungen je 1 ^{ccm} in ein Reagensglas abgefüllt. Alsdann wurde von 24 Stunden alten Agarculturen je eine Oese voll in der betreffenden verdünnten Serumprobe verrieben und hierauf in den Brütschrank gestellt. Da das Wachsthum der Culturen meist viel zarter sich gestaltet, als etwa dasjenige der Typhusbacillen oder der Staphylokokken, so war zur Aufschwemmung einer vollen Oese meist der Rasen von einer ganzen schräg erstarrten Agarröhre erforderlich. Die Verreibung an der Innenschicht des Reagensglases zu homogener Aufschwemmung gelingt bei Meningitisculturen nicht immer so glatt wie bei den Staphylokokken: zuweilen fällt beim Verreiben eine Neigung der Kokken, in kleinsten Krümeln zusammen zu bleiben, auf: es entsteht das Bild der Pseudoagglutination, welche aber niemals einen erheblichen Grad erreicht und bei welcher die Stufenleiter in der Zunahme von der schwächeren zu den stärkeren Concentrationen fehlt.[1]

Prüfung der Culturen auf ihr Verhalten gegen Staphylokokkenserum.

Die Zeit vom Beginn der Thierimmunisirungen bis zur Gewinnung des ersten Meningokokkenserums wurde dazu angewendet, das Verhalten der Meningitisculturen gegen das von Kolle und Otto dargestellte Staphylokokkenserum kennen zu lernen. Ich habe schon wiederholt betont und halte das auch jetzt noch gegenüber den mehr dialectischen als sachlichen Einwendungen Weichselbaum's aufrecht, dass im praktischen Falle, wo es sich um die seuchenprophylaktisch so wesentliche frühzeitige Diagnose an der Leiche oder am Lebenden handelt, die Bestimmung etwa gewachsener Kokkencolonieen Schwierigkeiten bereiten kann. In der kurzen Beschreibung meiner Culturen findet sich mancher Stamm, z. B. die Stämme 6, 15, 16, welche durch dickes opakes Wachsthum auf Agar Staphylokokken vortäuschen, sich aber nach Gram constant und vollständig entfärben, andererseits habe ich auch schon Culturen erhalten, welche durch die Zartheit des Wachsthums ihrer Colonieen auf der Agarplatte

[1] Diese Wahrnehmung habe ich bei meinen Untersuchungen in Berlin nur ganz vereinzelt gemacht, viel häufiger dagegen in Strassburg, nachdem die Culturen lange nicht hatten weitergezüchtet werden können und dadurch etwas verkümmert waren. Die Erscheinung ist jetzt, zur Zeit der Correctur, nachdem die Culturen auf Löffler-Serum wieder zu kräftiger Entwickelung gelangt sind, wieder beseitigt.

entfernt nicht an Staphylokokken denken lassen, die aber auf Gelatine bei Zimmertemperatur wachsen und ihren Nährboden, wenn auch äusserst langsam und in geringer Ausdehnung, verflüssigen. In solchen Fällen kann es nicht genügen, ein paar Artmerkmale zu decretiren und wenn diese nicht stimmen wollen, einen klinisch oder epidemiologisch vielleicht mit grösster Bestimmtheit als Genickstarre anzusprechenden Fall vom Standpunkte der exacten Bakteriologie abzulehnen.

Die Arbeit von Kolle und Otto hat uns gezeigt, wie vielen Täuschungen in Bezug auf die Diagnose der pyogenen Staphylokokken der Bakteriologe bisher ausgesetzt war und ausgesetzt bleibt, wofern er nicht zum differential-diagnostischen Mittel der Agglutinationsreaction greift. So war es also gewiss auch von Interesse, zu erfahren, wie einerseits die authentischen Meningitisculturen, andererseits solche Stämme, welche — aus Meningitis- oder anderen Erkrankungsfällen gewonnen — in ihren Merkmalen mehr oder weniger den Meningokokken glichen, sich gegenüber dem Staphylokokkenserum verhielten.

Nachstehend folgen die Resultate dieser Untersuchungen.

Cultur Nr. 1 Jaeger-Stuttgart mit Staph.-Serum.

1:10, 1:20, 1:50, 1:100, 1:200, 1:500, 1:1000, 1:2000, 1:5000 = —

Nr. 20 Staphylococcus I . . . . 1:100 = + + +
„ 1 Jaeger-Stuttgart mit physiolog. Kochsalzlösung . = —
„ 1 „ „ „ normal. Kaninchenserum . . 1: 20 = —
„ 1 „ „ „ „ „ . . 1: 50 = —

Cultur Nr. 2 H. mit Staph.-Serum.

1:10, 1:20, 1:50, 1:100, 1:200, 1:500, 1:1000, 1:2000, 1:5000 = —

Nr. 20 Staph. I . . . . 1:100 = + + +
„ 2 Hellendall mit physiol. Kochsalzlösung . . . . = —
„ 2 „ „ normal. Kanichenserum . . . . 1: 20 = —
„ 2 „ „ „ „ . . . . 1: 50 = —

Cultur Nr. 7 G. mit Staph.-Serum.

1:10, 1:20, 1:50, 1:100, 1:200, 1:500, 1:1000 = —

Nr. 20 Staph. I . . . . 1:100 = + + +
„ 7 Gerlacher mit physiol. Kochsalzlösung . . . . = —
„ 7 „ „ normal. Kaninchenserum . . . . 1: 20 = —
„ 7 „ „ „ „ . . . . . 1: 50 = —

Cultur Nr. 3 Meningitis Jaeger mit Staph.-Serum.

1:50, 1:100 = —

Nr. 20 Staph. I . . . . 1:100 = + + +
„ 3 Men. Jaeger mit physiol. Kochsalzlösung . . . = —
„ 3 „ „ „ normal. Kaninchenserum . . . 1: 20 = —
„ 3 „ „ „ „ „ . . . 1: 50 = —

Cultur Nr. 10 Weichselbaum Staphylokokkentypus mit Staph.-Ser.

1:20, 1:50, 1:200, 1:500, 1:1000 = —

Nr. 20 Staph. I . . . . 1:100 = +++
„ 10 Weichselb. Staph.-Typ. mit physiol. Kochsalzlösg. = —
„ 10 „ „ „ „ norm. Kan.-Serum . 1: 20 = —
„ 10 „ „ „ „ „ „ „ . 1: 50 = —

Cultur Nr. 12 Weichselbaum Streptokokkentypus mit Staph.-Ser.

1:10, 1:20, 1:50, 1:100, 1:200, 1:500, 1:500, 1:1000, 1:2000, :5000 = (+), also keine echte Agglutination, sondern Pseudoagglutination.

Nr. 20 Staphylococcus I . . . . 1:100 = +++
„ 12 Weichs.-Strept.-Typ. mit physiol. Kochsalzlösung. =
„ 12 „ „ „ „ norm. Kan.-Serum . . 1: 20 = (+)
„ 12 „ „ „ „ „ „ „ . . 1: 50 = (+)

Cultur Nr. 15 Sch. mit Staph.-Serum.

1:20, 1:50, 1:100, 1:200, 1:500, 1:1000 = —

Nr. 20 Staphylococcus I . . . . 1:100 = +++
„ 20 Schrock mit physiol. Kochsalzlösung . . . . . = —
„ 20 „ „ norm. Kaninchenserum . . . . . 1: 20 = —
„ 20 „ „ „ „ . . . . . 1: 50 = —

Wir sehen: Keine einzige der untersuchten Culturen ist durch das Staphylokokkenserum, dessen specifische Agglutinationswirkung in jedem Versuch zur Controle mitgeprüft wurde und sich stets kräftig bethätigte, beeinflusst worden. Nur bei der Cultur „Weichselbaum Streptokokkentypus“ haben sich geringfügige Agglutinationserscheinungen gezeigt, jedoch nicht nur beim specifischen Staphylokokkenserum, sondern auch bei normalem Serum und in physiologischer Kochsalzlösung. Es handelte sich hier um schlechte Verreibbarkeit der Cultur, jedoch nicht in dem Maasse, dass sie die Beobachtung der specifischen Agglutination gestört hätte. Interessant ist, dass der Stamm Sch. (Nr. 15), der aus der Lumbalpunctionsflüssigkeit von einem klinisch typischen Fall sporadischer Genickstarre gezüchtet wurde, grosse Tetraden bildet, ebenso dick wächst wie Staphylokokken, aber sich nach Tram entfärbt, und die Gelatine bei spärlichem Wachsthum unverflüssigt lässt, vom Staphylokokkenserum nicht beeinflusst wird, ebenso wenig aber auch, wie wir jetzt sehen werden, vom Meningokokkenserum.

Ich gebe nachstehend in tabellarischer Form die Resultate, welche ich bei Prüfung der einzelnen Sera verschiedener Werthigkeit der Reihe nach erhalten habe. Die Intensität der Agglutination ist durch die Zahl der +-Zeichen zum Ausdruck gebracht; (+) bedeutet eine schwache Andeutung der Agglutination; — bedeutet negatives Ergebniss.

Im Verlauf meiner Arbeiten erfuhr ich, dass Hr. Prof. Wassermann zufällig gleichzeitig mit derselben Aufgabe beschäftigt war. Derselbe hat mich freundlichst ermächtigt, von seiner mir gemachten Mittheilung Gebrauch zu machen, dass auch, soweit er damals übersehen konnte, von seinem Serum Culturen, die von mir stammten, übereinstimmend mit Weichselbaum'schen Culturen agglutinirt wurden. Ich sage ihm für diese, meine Befunde bekräftigende Mittheilung auch an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank!

Serum Ia Jaeger (von Thiera immunisirt mit Stamm Nr. 1 Jaeger-Stuttgart).
(4 Oesen und 8 Oesen Cultur.)

Stamm			
Stamm Nr. 1	Jaeger-Stuttgart	1:100 Agglutination	+
	Controle: physiol. ClNa-Lös. —	norm. Kan.-Ser. 1:50	—
„ „ 3	Meningitis Jaeger	1:100 Agglutination	+
	Controle: physiol. ClNa-Lös. —	norm. Kan.-Ser. 1:50	—
„ „ 7	Gerlacher	1:100 Agglutination	+
	Controle: physiol. ClNa-Lös. —	norm. Kan.-Ser. 1:50	—
„ „ 10	Weichselbaum Staphylokokkentyp. dünn	1:100 Agglut.	+
	Controle: physiol. ClNa-Lös. —	norm. Kan.-Ser. 1:50	—
„ „ 11	Weichselbaum Staphylokokkentypus dick. In physiol. Kochsalzlösung nicht verreibbar; scheidet also aus.		
„ „ 13	Meningitis II Czaplewski (Weichselbaum von Kràl)	1:100 Agglutination	+
	Controle: physiol. ClNa-Lös. —	norm. Kan.-Ser. 1:50	—
„ „ 14	T 106 (Weichselbaum-Albrecht) .	1:100 Agglutination	+
	Controle: physiol. ClNa-Lös. —	norm. Kan.-Ser. 1:50	—
„ „ 18	Mikrococcus catarrhalis	1:100 Agglutination	+ +
	Controle: physiol. ClNa-Lös. + +	norm. Kan.-Ser. 1:200	+ +

Serum IIa Jaeger (von Thiera immunisirt mit Stamm Nr. 1 Jaeger-Stuttgart).
(4 Oesen, 8 Oesen, ganze Cultur.)

Stamm					
Nr. 1	Jaeger-Stuttgart .	1:100	Aggl.	+ +	Contr. norm. Kan.-Ser. 1:50 —
„ 1	„ „ .	1:200	„	(+)	
„ 1	„ „ .	1:300	„	—	
„ 7	G. . . .	1:100	„	(+)	„ „ „ „ 1:50 —
„ 7	„ . . .	1:200	„	—	
„ 7	„ . . .	1:300	„	—	
„ 13	Men. II Czaplewski	1:100	„	—	„ „ „ „ 1:50 —
„ 13	„ II „	1:200	„	—	
„ 14	T 106 Weichselbaum-Albrecht .	1:100	„	+	„ „ „ „ 1:50 —
„ 14	desgl.	1:200	„	(+)	
„ 14	desgl.	1:300	„	(+)	
„ 20	Staphylococcus I .	1:100	„	—	
„ 20	„ I .	1:200	„	—	
„ 20	„ I .	1:300	„	—	

Serum IIIa Jaeger (von Thiera immunisirt mit Stamm Nr. 1 Jaeger-Stuttgart).
(4 Oesen, 8 Oesen, ganze Cultur, 9 Petrischalen.)

Stamm					
Nr. 1	Jaeger-Stuttgart	1:100	Aggl.	++	Contr. norm. Kan.-Ser. 1:50 (+)
„ 1	„ „	1:200	„	+	
„ 1	„ „	1:300	„	+	
„ 2	H.	1:100	„	(+)	Contr. norm. Kan.-Ser. 1:50 —
„ 2	„	1:200	„	—	
„ 2	„	1:300	„	—	
„ 7	G.	1:100	„	(+)	Contr. norm. Kan.-Ser. 1:50 —
„ 7	„	1:200	„	—	
„ 7	„	1:300	„	—	
„ 14	T 106 Weichselbaum-Albrecht	1:100	„	++	Contr. norm. Kan.-Ser. 1:50 (+)
„ 14	desgl.	1:200	„	++	
„ 14	desgl.	1:300	„	+	
„ 20	Staphylococcus I	1:100	„	—	Contr. norm. Kan.-Ser. 1:50 —

Serum Ib Jaeger (von Thierb, immunisirt mit Stamm Nr. 1 Jaeger-Stuttgart).
(2 Oesen, 4 Oesen, ganze Cultur.)

Stamm					
Nr. 1	Jaeger-Stuttgart	1:100	Aggl.	++	Contr. norm. Kan.-Ser. 1:50 (+)
„ 1	„ „	1:200	„	++	
„ 1	„ „	1:300	„	+	
„ 2	H.	1:100	„	+	Contr. norm. Kan.-Ser. 1:50 —
„ 7	G.	1:100	„	++	Contr. norm. Kan.-Ser. 1:50 (+)
„ 7	„	1:200	„	++	„ phys. Kochsalzlös. (+)
„ 7	„	1:300	„	++	
„ 13	Mening. II Czapl.	1:100	„	(+)	Contr. norm. Kan.-Ser. 1:50 (+)
„ 13	„ II „	1:200	„	(+)	„ phys. Kochsalzlös. (+)
„ 14	T 106 Weichselbaum-Albrecht	1:100	„	++	Contr. norm. Kan.-Ser. 1:50 (+)
„ 14	desgl.	1:200	„	++	„ phys. Kochsalzlös. (+)
„ 14	desgl.	1:300	„	++	

Serum IIb Jaeger (von Thierb, immunisirt mit Stamm Nr. 1 Jaeger-Stuttgart).
(2 Oesen, 4 Oesen, ganze Cultur, 3 Petrischalen.)

Stamm					
Nr. 1	Jaeger-Stuttgart	1:100	Aggl.	++++	Contr. norm. Kan.-Ser. 1:50 (+)
„ 1	„ „	1:200	„	+++	
„ 1	„ „	1:300	„	+	
„ 2	H.	1:100	„	+	Contr. norm. Kan.-Ser. 1:50 (+)
„ 2	„	1:200	„	(+)	
„ 2	„	1:300	„	—	
„ 3	Meningitis Jaeger	1:100	„	++++	Contr. norm. Kan.-Ser. 1:50 (+)
„ 3	„ „	1:200	„	+++	
„ 3	„ „	1:300	„	+++	

Stamm					
Nr. 5	F. (zart) . .	1:100	Aggl.	+ + +	Contr. norm. Kan.-Ser. 1:50 (+)
„ 5	„ „ . .	1:200	„	+ +	
„ 5	„ „ . .	1:300	„	+	
„ 6	„ dick, schlecht verreibbar; scheidet daher aus!				
„ 7	G.	1:100	Aggl.	+ +	Contr. norm. Kan.-Ser. 1:50 (+)
„ 7	„	1:200	„	+ +	
„ 7	„	1:300	„	+	
„ 8	H.	1:100	„	+ + + +	Contr. norm. Kan.-Ser. 1:50 —
„ 8	„	1:200	„	+ + +	
„ 8	„	1:300	„	+ + +	
„ 9	J.	1:100	„	+ + + +	Contr. norm. Kan.-Ser. 1:50 —
„ 9	„	1:200	„	+ + +	
„ 9	„	1:300	„	+ +	
„ 10	Weichselbaum Staph.-Typ. dünn	1:100	„	+ +	Contr. norm. Kan.-Ser. 1:50 —
„ 10	desgl.	1:200	„	(+)	
„ 10	desgl.	1:300	„	(+)	
„ 12	Weichselbaum Streptokokkentyp.	1:100	„	+ + +	Contr. norm. Kan.-Ser. 1:50 (+)
„ 12	desgl.	1:200	„	+ +	
„ 12	desgl.	1:300	„	+ +	
„ 13	Men. II Czaplewski	1:100	„	+ +	Contr. norm. Kan.-Ser. 1:50 —
„ 13	„ II „	1:200	„	+	
„ 13	„ II „	1:300	„	—	
„ 14	T 106 Weichsel-baum-Albrecht .	1:100	„	+ + + +	Contr. norm. Kan.-Ser. 1:50 (+)
„ 14	desgl.	1:200	„	+ + +	
„ 14	desgl.	1:300	„	+ +	
„ 15	Sch.	1:100	„	—	Contr. norm. Kan.-Ser. 1:50 —
„ 15	„	1:200	„	—	
„ 15	„	1:300	„	—	
„ 16	K.	1:100	„	(+)	Contr. norm. Kan.-Ser. 1:50 (+)
„ 16	„	1:200	„	(+)	„ phys. Kochsalzlös. (+)
„ 16	„	1:300	„	(+)	
„ 18	Mikrococcus catarrhalis	1:100	Aggl.	+ + +	
	Contr. norm. Kan.-Ser. . . . . 1:50 + + + 1:100 + + +				
„ 18	Mikrococcus catarrhalis	1:200	Aggl.	+ + +	
	Contr. norm. Kan.-Ser. . . . 1:200 + + + 1:300 + + +				
„ 18	Mikrococcus catarrhalis	1:300	Aggl.	+ + +	
	Contr. phys. Kochsalzlösung + + +				
„ 20	Staphylococcus I	1:100	Aggl.	—	Contr. norm. Kan.-Ser. 1:50 —
„ 20	„ I	1:200	„	—	
„ 20	„ I	1:300	„	—	

Serum IIIb Jaeger (von Thierb, immunisirt mit Stamm Nr. 1 Jaeger-Stuttgart).

(2 Oesen, 4 Oesen, ganze Cultur, 3 Petrischalen, 8 Petrischalen.)

Stamm								
Nr. 1	Jaeger-Stuttgart	1:100	Agglut. nach $^1/_2$ Std.	+++	nach 24 Std.	++++	norm. Kan.-Ser. . 1:50	–
„ 1	„ „	1:200	„ „ „ „	+++	„ 24 „	+++	phys. Kochsalzlös.	–
„ 1	„ „	1:300	„ „ „ „	++	„ 24 „	++		
„ 2	H.	1:100	„ „ „ „	++	„ 24 „	+++	norm. Kan.-Ser. . 1:50	–
„ 2	„	1:200	„ „ „ „	++	„ 24 „	++	phys. Kochsalzlös.	–
„ 2	„	1:300	„ „ „ „	+	„ 24 „	++		
„ 3	Meningitis Jaeger . . .	1:100	„ „ „ „	++	„ 24 „	+++	norm. Kan.-Ser. . 1:50	–
„ 3	„ „ . . .	1:200	„ „ „ „	++	„ 24 „	+++	phys. Kochsalzlös.	–
„ 3	„ „ . . .	1:300	„ „ „ „	++	„ 24 „	++		
„ 7	G.	1:100	„ „ „ „	+++	„ 24 „	++++	norm. Kan.-Ser. . 1:50	–
„ 7	„	1:200	„ „ „ „	++	„ 24 „	+++	phys. Kochsalzlös.	–
„ 7	„	1:300	„ „ „ „	++	„ 24 „	++		
„ 8	H.	1:100	„ „ „ „	+	„ 24 „	++	norm. Kan.-Ser. . 1:50	–
„ 8	„	1:200	„ „ „ „	(+)	„ 24 „	++	phys. Kochsalzlös.	–
„ 8	„	1:300	„ „ „ „	(+)	„ 24 „	+		
„ 9	J.	1:100	„ „ „ „	+++	„ 24 „	++++	norm. Kan.-Ser. . 1:50	–
„ 9	„	1:200	„ „ „ „	++	„ 24 „	+++	phys. Kochsalzlös.	–
„ 9	„	1:300	„ „ „ „	++	„ 24 „	++		
„ 10	Weichselb.Staph.-Typ.dünn	1:100	„ „ „ „	++	„ 24 „	++++	norm. Kan.-Ser. . 1:50	–
„ 10	„ „ „ „	1:200	„ „ „ „	++	„ 24 „	+++	phys. Kochsalzlös.	–
„ 10	„ „ „ „	1:300	„ „ „ „	+	„ 24 „	++		
„ 12	Weichselbaum Strept.-Typ.	1:100	„ „ „ „	+++	„ 24 „	++++	norm. Kan.-Ser. . 1:50	–
„ 12	„ „ „	1:200	„ „ „ „	+++	„ 24 „	+++	phys. Kochsalzlös.	–
„ 12	„ „ „	1:300	„ „ „ „	+++	„ 24 „	+++		
„ 13	Meningitis II Czaplewski .	1:100	„ „ „ „	(+)	„ 24 „	+	norm. Kan.-Ser. . 1:50	–
„ 13	„ II „ .	1:200	„ „ „ „	–	„ 24 „	+	phys. Kochsalzlös.	–
„ 13	„ II „ .	1:300	„ „ „ „	–	„ 24 „	+		
„ 14	T 106 Weichselb.-Albrecht.	1:100	„ „ „ „	+	„ 24 „	+++	norm. Kan.-Ser. . 1:50	–
„ 14	T 106 „ „ .	1:200	„ „ „ „	+	„ 24 „	++	phys. Kochsalzlös.	–
„ 14	T 106 „ „ .	1:300	„ „ „ „	(+)	„ 24 „	++		

Serum Ic Jaeger (von Thier c, immunisirt mit Stamm Nr. 1 Jaeger-Stuttgart). (6 Petrischalen.)

Stamm					
Nr. 1	Jaeger-Stuttgart	1:100	Aggl.	++	Controle: norm. Kan.-Ser. 1:50 —
„ 1	„ „	1:200	„	(+)	„ physiol. Kochsalzlös. —
„ 2	H.	1:100	„	(+)	Controle: norm. Kan.-Ser. 1:50 —
„ 2	„	1:200	„	(+)	„ physiol. Kochsalzlös. —
„ 4	Diploc. Jaeger	1:100	„	++	Controle: norm. Kan.-Ser. 1:50 —
„ 4	„ „	1:200	„	+	„ physiol. Kochsalzlös. —
„ 10	Weichselbaum Staph.-Typ.	1:100	„	+	Controle: norm. Kan.-Ser. 1:50 —
„ 10	desgl.	1:200	„	(+)	„ physiol. Kochsalzlös. —
„ 14	T 106 Weichselbaum-Albrecht	1:100	„	+	Controle: norm. Kan.-Ser. 1:50 —
„ 14	desgl.	1:200	„	+	„ physiol. Kochsalzlös. —
„ 19	Mikrococcus quadrigeminus	1:100	„	—	Controle: norm. Kan.-Ser. 1:50 —
„ 19	desgl.	1:200	„	—	„ physiol. Kochsalzlös. —

Serum Id Jaeger (von Thier d, immunisirt mit Stamm Nr. 1 Jaeger-Stuttgart). (4 Petrischalen.)

Stamm					
Nr. 1	Jaeger-Stuttgart	1:100	Aggl.	++++	Contr.: norm. Kan.-Ser. 1:50 —
„ 1	„ „	1:200	„	+++	„ phys. Kochsalzlös. —
„ 1	„ „	1:300	„	+++	
„ 4	Diploc. Jaeger	1:100	„	+++	Contr.: norm. Kan.-Ser. 1:50 —
„ 4	„ „	1:200	„	+++	„ phys. Kochsalzlös. —
„ 4	„ „	1:300	„	+++	
„ 7	G.	1:100	„	++++	Contr.: norm. Kan.-Ser. 1:50 —
„ 7	„	1:200	„	+++	„ phys. Kochsalzlös. —
„ 7	„	1:300	„	+++	
„ 10	Weichselbaum Staph.-Typ. (dünn)	1:100	„	+++	Contr.: norm. Kan.-Ser. 1:50 —
„ 10	desgl.	1:200	„	+	„ phys. Kochsalzlös. —
„ 10	desgl.	1:300	„	+	
„ 14	T 106 Weichs.-A.	1:100	„	++++	Contr.: norm. Kan.-Ser. 1:50 —
„ 14	desgl.	1:200	„	+++	„ phys. Kochsalzlös. —
„ 14	desgl.	1:300	„	+++	
„ 19	Mikrococcus quadrigeminus	1:100	„	—	Contr.: norm. Kan.-Ser. 1:50 —
„ 19	desgl.	1:200	„	—	„ phys. Kochsalzlös. —
„ 19	desgl.	1:300	„	—	

Serum IIa[1] Weichselbaum (von Thier a, immunisirt mit Stamm Nr. 10 Weichselbaum Staphylokokkentypus (dünn). (4 Oesen, 8 Oesen, ganze Cultur.)

Stamm					
Nr. 1	Jaeger-Stuttgart	1:100	Aggl.	++	Contr.: norm. Kan.-Ser. 1:50 —
„ 1	„ „	1:200	„	++	„ phys. Kochsalzlös. —
„ 1	„ „	1:300	„	++	

[1] Serum I verunglückt.

Stamm					
Nr. 2	H. . . .	1 : 100 Aggl.	+	Contr.: norm. Kan.-Ser. 1:50	—
„ 2	„ . . .	1 : 200 „	+	„ phys. Kochsalzlös.	—
„ 7	G. . . .	1 : 100 „	+ + +	Contr.: norm. Kan.-Ser. 1:50	—
„ 7	„ . . .	1 : 200 „	+ + +	„ phys. Kochsalzlös.	—
„ 7	„ . . .	1 : 300 „	+ + +		
„ 10	Weichselbaum Staph.-Typ. (dünn) .	1 : 100 „	+ + +	Contr.: norm. Kan.-Ser. 1:50	—
„ 10	desgl.. . . .	1 : 200 „	+ + +	„ phys. Kochsalzlös.	—
„ 10	desgl.. . . .	1 : 300 „	+ + +		
„ 14	T 106 Weichselbaum-Albrecht . .	1 : 100 „	+ + +	Contr.: norm. Kan.-Ser. 1:50	—
„ 14	desgl. . .	1 : 200 „	+ +	„ phys. Kochsalzlös.	—
„ 14	desgl. . .	1 : 300 „	+ +		

„ 18 Mikrococcus catarrhalis . . . . 1 : 100 Aggl. + + +
Contr.: norm. Kan.-Ser.. . . . . 1 : 50 + + + 1 : 100 + + +

„ 18 Mikrococcus catarrhalis. . . . . 1 : 200 Aggl. + + +
Contr.: norm. Kan.-Ser.. . . . . 1 : 200 + + + 1 : 300 + + +

„ 18 Mikrococcus catarrhalis. . . . . 1 : 300 Aggl. + + +
Contr.: phys. Kochsalzlösung . . . . + + +

Serum IIIa Weichselbaum (von Thiera, immunisirt mit Stamm Nr. 10 Weichselbaum Staphylokokkentypus (dünn).
(4 Oesen, 8 Oesen, ganze Cultur, 8 Petrischalen.)

Stamm					
Nr. 1	Jaeger-Stuttgart .	1 : 100 Aggl.	+ +	Contr.: norm. Kan.-Ser. 1:50	—
„ 1	„ „ .	1 : 200 „	+	„ phys. Kochsalzlös.	—
„ 11	Weichselbaum Staph.-Typ. (dünn) .	1 : 100 „	+ + +	Contr.: norm. Kan.-Ser. 1:50	—
„ 11	desgl.. . . .	1 : 200 „	+ + +	„ phys. Kochsalzlös.	—
„ 14	T 106 Weichselbaum-Albrecht . .	1 : 100 „	+	Contr.: norm. Kan..Ser. 1:50	—
„ 14	desgl.. . . .	1 : 200 „	—	„ phys. Kochsalzlös.	—

An diese tabellarische Aneinanderreihung der Resultate möchte ich noch einige Beobachtungen zur Technik der Agglutination, wie sie sich mir bei den Arbeiten ergeben haben, beifügen: die Agglutination trat im Allgemeinen, und besonders bei den ersten noch nicht hochwerthigen Seris nicht so bald ein, wie man sie bei Cholera, Ruhr, Typhus zu beobachten pflegt. Nach $^1/_2$ Stunde Aufenthalt im Brütschrank war meist noch wenig zu sehen. Als beste Art der Beobachtung ergab sich mir, die Röhren 24 Stunden im Brütschrank zu belassen. Geschah dies, so konnte meist schon aus dem Aussehen der Proben in den Röhren das Resultat noch vor dem Aufschütteln mit einiger Sicherheit vorausgesehen werden, indem sich die agglutinirten Proben abgeklärt hatten. — Freilich ganz constant hat sich dies nicht gezeigt, denn wie bezüglich des Wachsthums in Bouillon von Seiten der verschiedenen Beobachter sehr verschiedene Angaben gemacht

werden über Trübung oder klar bleiben, Häutchenbildung oder Bodensatz, so fand auch ich in dieser Beziehung nicht bloss die einzelnen Stämme gelegentlich von einander etwas abweichend, sondern noch mehr jeden einzelnen Stamm bald mehr diffuse Trübung erzeugend, bald mehr sich am Boden absetzend, die Bouillon darüber aber mehr oder weniger vollständig geklärt, manchmal auch noch mit feinen suspendirten Flöckchen durchsetzt.

So dürfte denn auch das klare Absitzen der in die Serumprobe eingesäten Bakterien nicht ohne Weiteres auf die Agglutination bezogen werden. Es müssen vielmehr auch nach dem Aufschütteln die typischen agglutinirten Bakterienhäufchen sichtbar bleiben.

Die Beobachtung der Proben mit blossem Auge hat sich mir bei meinen Studien in Berlin als die geeignetste erwiesen; wohl habe ich die mikroskopische mit schwachem und starkem Objectiv auch versucht, doch kann bei den unbeweglichen Organismen, um die es sich handelt, eine natürliche Anordnung in Häufchen leicht zu Täuschungen Anlass geben.

Weit vortheilhafter dagegen hat sich mir die Vervollkommnung der makroskopischen Beobachtung durch künstliche Beleuchtung erwiesen. Das trübe und wechselnde Novemberlicht liess mich das Bedürfniss nach genügend heller, einheitlicher, constanter Beleuchtung lebhaft empfinden. Ich construirte zu diesem Zwecke einen Apparat, den ich Agglutinoskop nennen möchte und dessen Beschreibung ich demnächst veröffentlichen werde. Derselbe wird von Fr. M. Lautenschläger in Berlin angefertigt. Das Princip dieses Beleuchtungsapparates beruht darin, dass eine künstliche Lichtquelle (elektrische Glühlampe) dem Beobachter durch einen schwarzen Schirm verborgen, ihre Lichtstrahlen nur durch einen schmalen Schlitz auf das die Agglutinationsprobe enthaltende Reagensglas werfen kann. Diese Lichtstrahlen werden von den Bakterienklümpchen reflectirt, und diese erscheinen so in ähnlich scharfer Beleuchtung, wie beispielsweise die Sonnenstäubchen in dem Lichtstrahl, der in ein sonst verdunkeltes Zimmer fällt. Dieser Beleuchtungsapparat macht den Beobachter unabhängig von dem wechselnden und oft sehr ungenügenden Tageslicht, auch ermöglicht er die Demonstration der Erscheinung der Agglutination bei Vorträgen, und schliesslich ist die Stärke der Beleuchtung eine constante und einheitliche, es wird dadurch auch die Beurtheilung der Resultate an Einheitlichkeit gewinnen.

Bei Durchsicht der Tabellen über die Agglutinationsergebnisse wird man gewahr, dass die besten Resultate nicht mit dem Serum solcher Thiere erhalten wurden, welchen die grössten Mengen abgetödteter Culturen einverleibt waren, sondern dass die Werthigkeit des Serums bei zu hohen Dosen wieder herabging, so z. B. war Serum I von Thier d (immunisirt

—

mit Stamm Jaeger) viel hochwerthiger als Serum I von Thier c, welches mit demselben Stamm immunisirt war. Thier c hatte aber 6 Schalen abgetödteter Cultur intravenös erhalten, Thier d dagegen nur 4 Schalen. Auch Serum II von Thier b (Stamm Jaeger) war schon recht wirksam; das betr. Thier hatte erhalten in 5 bis 8 tägigen Zwischenräumen: 2 Oesen, 4 Oesen, ganze Cultur 3 Petrischalen; dann Entnahme von Serum II. Später wurde dann nach Einverleibung von 8 Schalen das wirksamste Serum IIIb erhalten. Hier war also erst spät zu so hoher Dosis geschritten worden. Dagegen scheinen so geringe Anfangsdosen von 2 bis 8 Oesen nicht erforderlich zu sein; man kann dreist mit 1 bis 3 Petrischalen die Immunisirung beginnen. Fasse ich die Ergebnisse der Untersuchungen zusammen, so ergiebt sich Folgendes:

1. Es hat sich herausgestellt, dass es durch die Immunisirung von Kaninchen in dem beschriebenen Vorgehen gelungen ist, Serum zu erhalten, welches die Culturen der Meningokokken in specifischer Weise agglutinirt und welches hochwerthig genug sich erwiesen hat, um die specifischen Meningokokkenstämme von mehr oder weniger diesen ähnlichen Culturen anderer Herkunft zu differenziren.

2. Es hat sich ferner herausgestellt, dass sowohl die von mir gezüchteten Meningokokkenstämme, als auch die von Weichselbaum und seinen Schülern isolirten Meningokokken trotz gewisser cultureller Abweichungen, für identisch zu erklären sind, denn sie werden durch ein und dasselbe specifische Serum agglutinirt, und zwar ist es gleichgültig, ob man mit Serum Jaeger Stämme Jaeger oder Weichselbaum zusammenbringt oder ob diese Stämme mit Serum Weichselbaum gemischt werden.

3. Die vorliegenden Untersuchungen haben erwiesen, dass einerseits weder die echten Meningitisstämme noch die verschiedenen, denselben morphologisch oder culturell mehr oder weniger ähnlichen Stämme anderweitiger Provenienz, die mit Meningitis nichts zu thun haben, auf das Staphylokokkenserum von Kolle und Otto reagiren, und dass andererseits diese letzteren, zur Meningitis nicht in Beziehung stehenden Stämme von den Meningokokkenseris nicht beeinflusst werden.

4. Insbesondere ist unter die letztgenannten Kokkenarten auch der Micrococcus catarrhalis zu rechnen. Derselbe wird schon durch normales Serum in weitgehenden Verdünnungen, ja durch physiologische Kochsalzlösung überaus stark agglutinirt. Da diese Erscheinung den echten Meningokokken gar nicht oder höchstens in ganz geringfügigem Maasse zukommt, so lässt auch er sich von der Zugehörigkeit zu den Meningokokken ausschliessen.

5. Sämmtliche von mir als echte Meningokokken angesprochenen Stämme haben auch durch die Serumprobe ihre Echtheit erwiesen, mit

Ausnahme der Stämme Nr. 6 u. Nr. 11, die schon durch die Unmöglichkeit, sich verreiben zu lassen, ein wesentlich anderes Artmerkmal als die Meningokokken gezeigt haben. (Es dürfte sich vielleicht empfehlen, bei der Differenzirung anderer Bacterienarten, auch wo es sich nicht um die Agglutinationsprobe mit specifischem Serum handelt, die Verreibbarkeit der Culturen in physiologischer Kochsalzlösung als diagnostisches Merkmal mit zu verwerthen.) Diese beiden Stämme verhalten sich gegen Gram'sche Färbung ± und wachsen sehr langsam und spärlich auf Gelatine ohne Verflüssigung.

6. Ferner nicht agglutinirt sind die Stämme 15, 16, 18, 19, 20 und 21; dieselben sind also keine Meningokokken.

7. Unter den nach den culturellen Merkmalen als höchst wahrscheinlich zu den Meningokokken zu zählenden Stämmen interessirt besonders der Stamm Nr. 9 Jakobi, der von Plagge bei der Darmstädter Epidemie aus dem Nasenschleim des Erkrankten gezüchtet worden ist. Wie die Tabellen zeigen, hat er durch die specifische Reaction seine Zugehörigkeit zu den echten Meningokokken erwiesen. Es ist also damit ermöglicht, dass die früher von Scherer und mir empfohlene Diagnose der Genickstarre durch bakteriologische Untersuchung des Nasenschleims durch die Serumprobe wieder in ihr altes Recht eintreten kann, denn es gelingt jetzt, die specifischen Meningokokken von anderen, meist saprophytischen Bewohnern des Nasenschleims zu unterscheiden.

8. Dadurch wird endlich auch die Möglichkeit erschlossen, durch Untersuchung am Lebenden und ohne chirurgischen Eingriff die exacte Diagnose frühzeitig und auch in sporadischen Fällen zu stellen.

9. Es wird dadurch auch fernerhin die Möglichkeit sich eröffnen, auch den Fundorten der Meningokokken ausserhalb des erkrankten Körpers in entleerten und vertrockneten Exkreten u. s. w. nachzuspüren.

[Aus der medicinischen Universitätspoliklinik zu Breslau.]
(Director: Prof. R. Stern.)

Ein Beitrag zur Kenntniss des Paratyphus.

Von

Dr. med. **Walter Korte,**
Assistenzarzt der Poliklinik.

I. Zwei Fälle von Paratyphus.

Die ersten Mittheilungen über „Paratyphus" stammen aus dem Jahre 1896. Damals berichteten Achard und Bensaude (1) über zwei durch typhusähnliche Bacillen hervorgerufene Erkrankungen, die klinisch grosse Aehnlichkeit mit dem Abdominaltyphus zeigten, deren Erreger, — das eine Mal aus einem Abscess, das andere Mal aus einer im Anschluss an die Erkrankung entstandenen Cystitis gezüchtet —, sich aber von dem des Abdominaltyphus durch ihr Gährungsvermögen und andere culturelle Merkmale unterscheiden liessen. Widal und Nobécourt (2) schlugen für derartige Erkrankungen, wegen einer gewissen Aehnlichkeit der Erreger mit den von Gilbert und Lion beschriebenen Paracolibacillen die Bezeichnung Paracolibacillose vor und züchteten aus dem Halsabscess eines Phthisikers ein dem Achard'schen in seinen culturellen Merkmalen gleiches Stäbchen. Bei der Prüfung ihres Bacillus auf Agglutination gegenüber dem Serum verschiedener Typhuskranken beobachteten diese beiden Autoren einmal bei einer Reconvalescentin, die einen classischen Typhus durchgemacht hatte, eine ausgesprochene positive Reaction, die noch bei einer Serumverdünnung von 1:12000 eintrat. Ihre Annahme, dass dieser hohe Agglutinationswerth nur der Ausdruck einer secundären „Paracoli-" Infection sei — das Serum der Patientin hatte Eberth'sche Bacillen bei hundertfacher Verdünnung agglutinirt — ist wohl heute als irrig anzu-

sehen; vielmehr hat es sich höchst wahrscheinlich in jenem Falle um eine Paratyphusinfection gehandelt, bei welcher das Serum den Typhusbacillus mitagglutinirte.

Im Jahre 1898 veröffentlichte dann Gwyn (3) in Nordamerika einen Fall, der klinisch als Typhus verlief, bei dem er aber im Blute einen vom Eberth'schen Bacillus verschiedenen Mikroorganismus, einen „Paracolibacillus“, fand, der von dem Serum des Patienten deutlich agglutinirt wurde, während Typhusbacillen unbeeinflusst blieben. Einen ähnlichen Befund machte Cushing (4) mit einem aus einer Osteomyelitis, die im Anschluss an eine typhöse Erkrankung entstanden war, isolirten „Paracolibacillus“; auch hier agglutinirte das Serum des Patienten den gefundenen Bacillus, nicht aber echte Typhusstäbchen.

Im Jahre 1900 fand dann Schottmüller (5) als erster in Deutschland gelegentlich ausgedehnter Blutuntersuchungen beim Abdominaltyphus in 6 unter 68 Fällen nicht den Typhusbacillus, sondern zwei durch gewisse culturelle Merkmale (durch das Wachsthum auf Gelatine, Kartoffeln und in Lakmusmolke) sowie das Agglutinationsphänomen von einander zu differencirende Paratyphusbacillen, die von dem Blute der Patienten in beträchtlicher Serumverdünnung noch agglutinirt wurden, während Typhusbacillen durch diese Sera nicht beeinflusst wurden. Schottmüller sprach bereits die Vermuthung aus, dass es sich in seinen Fällen nicht um einen zufälligen, vereinzelten Befund handeln dürfte, sondern dass bei genaueren Untersuchungen von klinisch als Typhus erscheinenden Krankheitsfällen, namentlich solchen mit negativer Agglutinationsreaction gegenüber Typhusbacillen, sich manche als Paratyphus herausstellen würden.

In der That wurden bald ähnliche Beobachtungen gemacht, vor allem unabhängig von Schottmüller durch Kurth (6), der während einer Typhusepidemie in Bremen in zwei Fällen mit negativer Agglutinationsreaction gegenüber Typhusbacillen, ein Mal aus dem Urin und ein anderes Mal aus den Fäces den von ihm bezeichneten Bacillus Bremensis febris gastricae isolirte; dieser erwies sich später durch die vergleichenden Untersuchungen Brions und Kaysers (7) als zum Typus B des Paratyphus (vgl. unten) zugehörig. In drei weiteren Fällen derselben Epidemie führte Kurth den Nachweis, dass das Blutserum der Kranken seinen Bacillus agglutinirte. Auch Kurth legt besonderen Werth für die Diagnose des Paratyphus auf das Fehlen der „Widal'schen Reaction“.

Im folgenden Jahre 1902 lieferten dann einen Beitrag zur Kenntniss der Paratyphusinfectionen Brion und Kayser (7) in Strassburg, die aus

Blut, Roseolen, Urin, Fäces, Vaginal- und Urethralschleim einer Patientin, welche zunächst an einer floriden Gonorrhoe erkrankt war, später aber ein typhusähnliches Krankheitsbild mit fehlender „Widal'scher Reaction" bot, ein Paratyphusstäbchen züchteten. Diese Autoren unterschieden die bereits von Schottmüller gefundenen beiden Varietäten von Paratyphusbacillen als Typus A und B und rechnen ihren Bacillus dem Typus A zu. Klinisch war ihr Fall noch durch wiederholte Recidive bemerkenswerth.

Einen weiteren Fortschritt in der Paratyphusfrage bedeutete dann in jüngster Zeit die Arbeit Hünermann's (8), der bei einer Kasernenepidemie in Saarbrücken aus den Fäces und Urin von zwei Fällen typhusähnliche Stäbchen züchtete, auf die das Blutserum der während jener Epidemie erkrankten Patienten starke agglutinirende Wirkung äusserte, und die er für die Erreger der Epidemie ansieht. Ferner stellte er im Gegensatz zu den meisten früheren Autoren fest, dass in 42 Procent seiner Fälle eine schwache, höchstens noch bei hundertfacher Serumverdünnung auftretende Agglutinationsreaction auch gegenüber Eberth'schen Bacillen vorhanden war. Seine Beobachtungen wurden dann später durch die ausführlichen Untersuchungen Conradi's, v. Drigalski's und Jürgens' (9), die die gleiche Epidemie betrafen, bestätigt und ergänzt. Der Infectionserreger gehörte nach den Mittheilungen dieser Autoren zum Typus B des Paratyphus.

Ueber eine andere, wieder durch denselben Infectionserreger hervorgerufene Epidemie in Eibergen (Holland) berichteten de Feyfer und Kayser (10). Da keine Untersuchungen des Stuhlganges oder Blutes vorgenommen wurden, wurde zwar der Infectionserreger in diesen Fällen nicht nachgewiesen, jedoch machen es die von Kayser vorgenommenen serodiagnostischen Untersuchungen, bei denen sich mit einer einzigen Ausnahme, die dieser Autor als Mischinfection auffasst, stets nur ein positiver Ausfall der Agglutinationsreaction gegenüber Paratyphus B ergab, wahrscheinlich, dass es sich um diesen Infectionserreger gehandelt habe.

Eine dritte, wahrscheinlich hierher gehörige Epidemie von Paratyphus beschrieben Sion und Negel (11) in Jassy (Rumänien). Auch sie fanden, ebenso wie Hünermann, bei ihren Fällen eine deutliche Agglutination nicht nur der von ihnen isolirten Stäbchen, die auch zum Typus B des Paratyphus zu gehören scheinen, sondern auch echter Eberth'scher Bacillen. Auffallend bleibt allerdings, dass das Serum ihrer Patienten beide Bacillenarten in gleicher Intensität beeinflusste. Diese Autoren berichten auch über einen Sectionsbefund. Sie fanden im

Darm keine für Typhus abdominalis sprechenden Veränderungen, keine Intumescenz oder Ulceration der Peyer'schen Plaques oder der Solitärfollikel, keine Schwellung der Mesenterialdrüsen, dagegen Milzvergrösserung, Endocarditis, Gehirnembolieen und Niereninfarcte, also das Bild der Septicämie.

Ausser diesem Sectionsbefund existiren meines Wissens in der Litteratur nur noch drei Sctionsberichte. So fand Longcope (12) in Philadelphia in einem der beiden von ihm beschriebenen Fälle, der zur Autopsie kam, keine Darmveränderungen. Während dieser erste Fall negative „Widal'schen Reaction“ zeigte, trat in einem zweiten Falle mit günstigem Ausgang während eines Recidivs eine allmählich deutlich hervortretende „Widal'sche Reaction“ auf. Ob aber die Annahme Longcope's, dass es sich in diesem Falle um eine Mischinfection mit Typhusbacillen gehandelt habe, richtig sei, dürfte aus später zu erörternden Gründen fraglich sein.

Einen dritten Fall von Paratyphus-Infection, der zur Section kam, hat Jochmann (13) im Anschluss an den von Stern (14) mitgetheilten, von mir später näher zu beschreibenden Fall in der Schlesischen Gesellschaft für vaterländische Cultur berichtet. Er fand bei einem an Scharlach erkrankten, 7 jährigen Mädchen nach anfänglich zwei Mal mit negativem Erfolge vorgenommener bakteriologischen Blutuntersuchung einen Tag vor dem Exitus im Blute neben Streptokokken einen dem Typus B angehörenden Paratyphusbacillus. Klinisch zeigte der Fall durchaus keine Symptome, die an Paratyphus hätten denken lassen können, sondern das Bild einer malignen Scharlacherkrankung. Bei der Autopsie wurden auch hier keine Veränderungen im Gebiete des Darmtractus angetroffen, die man auf die Paratyphusinfection hätte beziehen können.

In dem vierten letal endigenden Falle von Paratyphus, den Luksch (15) in Prag obducirte, wurden Milzvergrösserung, parenchymatöse Degeneration, Röthung um die Follikel im Dickdarm und vereinzelte Geschwürsbildung daselbst ohne Schwellung des lymphatischen Apparates des Darmes, ausserdem noch lobuläre Pneumonie gefunden; der Fall verlief klinisch als Abdominaltyphus, die bakteriologische Untersuchung hatte aber als Erreger den Bacillus Paratyphi B ergeben.

Ungefähr gleichzeitig mit den Mittheilungen Longcopes berichteten Colemann und Buxton (16), sowie Johnston (17), Hewlett (18), Libmann (19) und Hume (20) über typhusähnliche Erkrankungen mit fehlender „Widal'scher Reaction“ in Baltimore, New-York, Philadelphia und Liverpool; aus dem Blute der Patienten wurde jedoch statt des Eberth'schen Stäbchens ein Bacillus Paratyphi gezüchtet.

Vor kurzem schliesslich veröffentlichte Kayser (21) noch drei weitere Fälle von Paratyphus aus dem Elsass. Die Patienten lagen unter typhusähnlichen Symptomen darnieder, boten aber mit Ausnahme eines Falles, in dem Eberth'sche Bacillen noch bei 50 facher Serumverdünnung makroskopisch agglutinirt wurden, die „Gruber-Widal'sche Reaction" nicht in entscheidender Weise. Dagegen äusserte das Blutserum der Patienten auf Paratyphusstäbchen vom Typus B einen starken agglutinirenden Einfluss. Im Anschluss an diese Mittheilungen spricht sich Kayser mit Recht gegen die von Conradi, v. Drigalski und Jürgens für den Paratyphus vorgeschlagene Benennung „Typhoid" aus, da unter dieser Bezeichnung in Frankreich, Holland, Belgien, Spanien, Italien, Amerika und England allgemein der durch Eberth'sche Bacillen verursachte Typhus abdominalis verstanden wird, und daher die Bezeichnung „Typhoid" nur Verwirrung stiften würde.

In jüngster Zeit erschien noch eine Publication von R. Schmidt (22) über „Paratyphusbacillose", die ich indessen nicht zu den Paratyphuserkrankungen rechnen möchte. Schmidt hat bei einer unter pyämischem Bilde verlaufenden, von einer suppurativen Cholecystitis ausgehenden Erkrankung intra vitam aus dem Harn, post mortem aus Niere, Lunge, Gallenblase, Leberabscess und endocarditischen Auflagerungen einen Bacillus gezüchtet, den er als Erreger der Erkrankung anspricht. Die culturellen Eigenthümlichkeiten dieses Bacillus sind seiner Angabe nach durchaus die des Typhusbacillus. Aus dem Umstande, dass diese Bakterien durch hochwerthiges Typhusimmunserum nicht agglutinirt wurden, schliesst er aber, dass es sich nicht um echte Eberth'sche Bacillen gehandelt haben könne. Neuere Untersuchungen von Sacquipée (23), der aus der Milz von Typhusleichen drei inagglutinable Typhusstämme isoliren konnte, von Bancel (24), der bei drei Fällen von typhöser Eiterung gegen Typhusserum unempfindliche Bacillen fand, ferner von Nicolle und Trenel (25), deren aus zwei Typhusmilzen isolirte typische Bacillen von hochwerthigem Typhusimmunserum nur in einer Serumverdünnung von 1 : 10 agglutinirt wurden, sowie von Müller (26), der eine ähnliche Beobachtung machte, haben aber gezeigt, dass Typhusbacillen, namentlich wenn sie frisch aus dem Körper gezüchtet sind, ihre Agglutinirbarkeit verloren haben können. Eine ähnliche Beobachtung von inagglutinablen, intra vitam aus dem Blute gezüchteten echten Typhusbacillen habe ich selbst mit Hrn. Professor Stern (14), der diese in der Sitzung der „Schlesischen Gesellschaft für vaterländische Cultur" vom 9. Januar 1903 bereits mitgetheilt hat, gemacht.

Hieraus geht hervor, dass es nicht angeht, auf Grund eines negativ ausgefallenen Agglutinationsversuches einer sonst typhusähnlichen

Cultur die Diagnose: „Bacterium typhi" auszuschliessen. Unsere Vermuthung, dass es sich in dem Falle Schmidt's um echte Typhusbacillen gehandelt haben möchte, gewann noch mehr an Sicherheit, als wir durch die Freundlichkeit des Hrn. Dr. Schmidt in die Lage kamen, seine Cultur selbst zu untersuchen. Hr. Dr. Schmidt theilte bereits bei der Uebersendung mit, dass seine Cultur jetzt von Typhusimmunserum hoch agglutinirt wurde. Wir konnten diese Beobachtung Schmidt's durchaus bestätigen und keinen Unterschied in der Höhe der Agglutination gegenüber einer einwandsfreien Typhuscultur unserer Sammlung finden. Der Fall von Schmidt ist demnach nicht als Paratyphus, sondern als eine durch den Eberth'schen Bacillus bedingte pyämische Infection anzusehen.

Obwohl die Zahl der Beobachtungen von Paratyphus im letzten Jahre bereits erheblich zugenommen hat, erscheinen weitere Mittheilungen auf diesem Gebiete noch wünschenswerth, da wir über Häufigkeit und Ausbreitung dieser Infectionskrankheit noch durchaus nicht genügend unterrichtet sind. Aus diesem Grunde sollen im Folgenden zwei im Juni bezw. November 1902 von mir im Laboratorium der medicinischen Poliklinik untersuchte Fälle mitgetheilt werden, welche, soviel mir bekannt, die ersten Beobachtungen über Paratyphus im östlichen Deutschland darstellen, während die bisher in der Litteratur veröffentlichten Fälle in Frankreich, Nordamerika, dann in dem westlichen bezw. südwestlichen Deutschland (Hamburg, Bremen, Strassburg, Saarbrücken), Holland, Rumänien und Böhmen beobachtet sind.

Der zweite Grund, aus welchem die Mittheilung der folgenden Fälle erfolgt, ist der: Die meisten Autoren, die bisher über Paratyphus geschrieben haben, so namentlich von deutschen Autoren Schottmüller und Kurth sowie Hofmann (27) in einem zusammenfassenden Referate, legen für die Diagnose des Paratyphus besonderen Werth auf das Fehlen der „Widal'schen Reaction". Nun ist der Begriff der „Widal'schen Reaction", wie Stern (14) kürzlich hervorgehoben hat, bei den verschiedenen Autoren recht verschieden, namentlich deshalb, weil nicht nur die Verdünnung des Serums, von der ab die Reaction als positiv gerechnet wird, sondern auch die Beurtheilung der Reaction (makroskopische oder mikroskopische Beobachtung, Dauer der Einwirkung des Serums auf die Cultur) bei den einzelnen Autoren Schwankungen unterliegt. Indessen galt bis vor Kurzem ganz allgemein ein positiver Agglutinationsbefund in einer Serumverdünnung von über 1:50 als beweisend für Typhus, wobei freilich der Begriff „positiver Agglutinationsbefund" je nach den Kriterien, die dafür benutzt werden, verschieden ist.

Der erste der beiden von mir mitzutheilenden Fälle ist nun dadurch ausgezeichnet, dass das Blutserum noch in starker Verdünnung den Typhusbacillus beeinflusste. Hierbei will ich vorausschicken, dass ich bei allen im Folgenden angegebenen Messungen des Agglutinationsvermögens mich der von Stern (28) angegebenen und seitdem von zahlreichen Autoren, unter anderem auch in allen wesentlichen Punkten von Widal acceptirten Methode bedient habe: mikroskopische Beobachtung nach zweistündiger Einwirkung des Serums auf die Bacillen, Feststellung der Grenze, bei der sich kleine Häufchen von drei bis vier Bacillen bilden. Das Agglutinationsvermögen des Serums wird gemessen durch diejenige Zahl, welche die höchste eben noch wirksame Verdünnung des Serums angiebt und abgekürzt als A_2 bezeichnet, (der Index 2 weist auf die an sich natürlich willkürlich, wenn auch aus bestimmten Gründen gewählte zweistündige Beobachtungsdauer hin).

Ich lasse hier zunächst die Krankengeschichten der beiden Fälle folgen:

Fall I.

Sch.[1], 16 Jahre alt, Oderschiffer aus Auritt bei Frankfurt a./Oder, aufgenommen den 11. VI. 1902.

Anamnese: Familienanamnese ist ohne Belang. Patient hatte 1900 Muskelrheumatismus, war aber sonst noch nicht ernstlich krank, insbesondere hat er noch keinen Unterleibstyphus durchgemacht. Patient hat oft Oderwasser in ungekochtem Zustande getrunken. Er erkrankte vor etwa 14 Tagen mit Leibschmerzen und Appetitlosigkeit; Erbrechen ist nicht aufgetreten, seit 8 Tagen besteht Durchfall, seit 3 Tagen ist Patient bettlägerig, fühlt sich sehr matt und klagt über heftige Kopfschmerzen.

Status praesens: Mittelgrosser, kräftig gebauter, junger Mann in leidlich gutem Ernährungszustande. Schwerer allgemeiner Krankheitseindruck. Sensorium frei. Keine Gelenkschwellungen; kein Herpes labialis; Zunge feucht und weisslich belegt. Temperatur s. Curve. Puls mittelvoll, dicrot, regelmässig, Frequenz 96. Herz und Lungen ohne besonderen Befund. Milz percutorisch vergrössert, nicht palpabel. Leber nicht vergrössert. Leib flach und weich, spontan schmerzhaft, starkes Plätschergeräusch. Kein Ileo-Coecalgurren. Auf der Bauchhaut vereinzelte Roseolen. Täglich drei bis vier dünne Stühle. Urin: kein Eiweiss.

16. VI. Hohes, remittirendes Fieber. Täglich sechs bis acht dünne Stühle. Kirschgrosser Abscess an der Volarseite des 4. und 5. Metacarpophalangealgelenkes.

17. VI. Incision des Abscesses. Zahlreiche Roseolen auf Bauch- und Brusthaut. Täglich sechs bis acht dünne schwarzbraune Stühle. Milz palpabel.

---

[1] Patient wurde im Krankenhaus der Barmherzigen Brüder behandelt. Hrn. Oberarzt Dr. Croce sage ich auch an dieser Stelle für die Ueberlassung der Krankengeschichte meinen besten Dank.

20. VI. Weiter dünner Stuhlgang, neue, sehr zahlreiche **Roseolen** auf der Haut des Rumpfes.

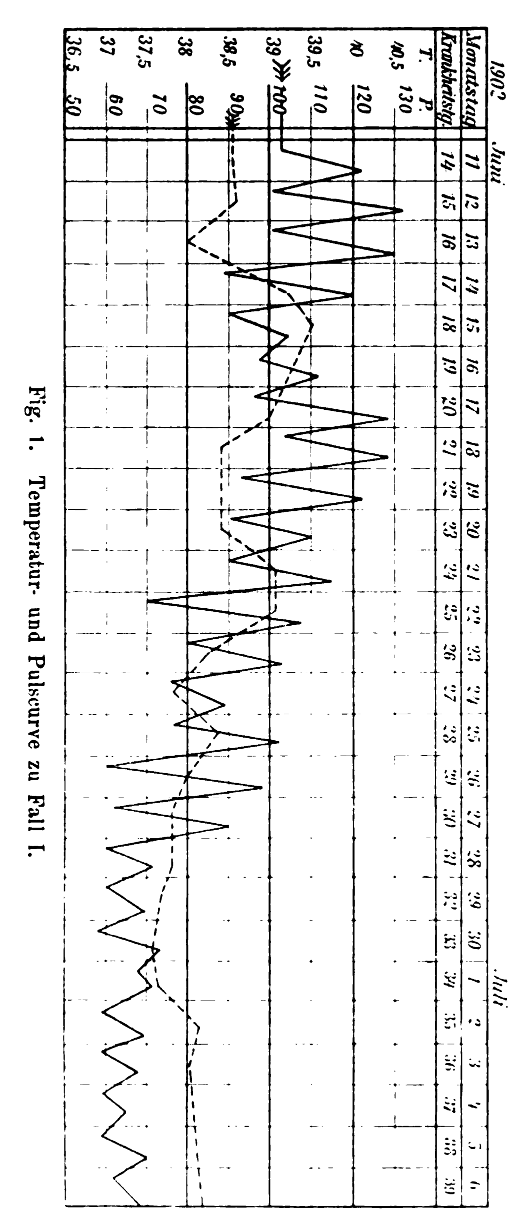


Fig. 1. Temperatur- und Pulscurve zu Fall I.

27. VI. Temperatur ist staffelförmig abgefallen. Abends Temperatursteigerung auf 38·5°, anscheinend in Folge Eiterretention in der Abscesswunde.

28. VI. Früh fieberfrei, Verbandwechsel; Nasenbluten. Täglich ein Mal Stuhlgang.

10. VII. **Pulsbeschleunigung**, aber nur in Gegenwart des Arztes. Aufnahme in das Genesungsheim Lilienthal. Ungestörte Reconvalescenz.

Fall II.

Dr. B., 26 Jahre alt, stud. chem. aus **Helsingfors**, aufgenommen in der medicinischen Klinik am 3. XI. 1902.

Anamnese: Persönliche und Familienanamnese sind für die jetzige Erkrankung ohne Belang. Am 25. X. 1902, ungefähr 14 Tage nach der Reise des Patienten von **Helsingfors** nach **Breslau**, fühlte er Nachmittags bei der Arbeit **Kopfschmerzen**. In der Nacht auf den 26. schlief Patient aber noch gut. Am 26. Nachmittags stellten sich **Frostgefühl**, **Fieber** und eine **leichte Halsentzündung** ein, so dass sich Patient zu Bett legte. Am 27. X. fühlte er sich wieder so wohl, dass er spaziren gehen konnte, Nachmittags stellte sich aber das Fieber wieder ein, so dass er dauernd bettlägerig wurde. Er hatte während der Zeit jeden zweiten Tag normalen Stuhlgang. Die Kopfschmerzen, welche im Anfang der Erkrankung bestanden hatten, nahmen in den letzten Tagen ab. **Erbrechen** war niemals vorhanden. Das **Fieber** stieg um 2 bis 3 Uhr Nachmittags regelmässig von 38° auf 39°. Der Höhepunkt

betrug 39·9°. Am 29. X. consultirte der behandelnde Arzt Hrn. Prof. Stern, der den Verdacht auf Typhus äusserte und eine Blutentnahme machte. Mit Rücksicht auf den Typhusverdacht wurde Patient dann am 3. XI. in die medicinische Klinik aufgenommen.

Status praesens: Mittelgrosser Mann von mässig kräftigem Körperbau und in etwas herabgesetztem Ernährungszustande. Schleimhäute von normaler Blutfülle. Kein Exanthem; Pupillen gleich weit, reagiren prompt. Hals- und Rachenorgane ohne Befund. Zunge in der Mitte belegt, am Rande frei. Herz: keine Verbreiterung der Grenzen, keine Geräusche, I. Ton auffallend leise. Temperatur 39·5° (s. Curve); Respiration 24: Puls regelmässig, weich, Frequenz 94. Abdomen: nicht aufgetrieben, keine Druckempfindlichkeit. Milz ist palpabel. Urin frei von Eiweiss und Zucker, Diazoreaction negativ, kein Indikan. Leukocytenzahl 4000.

4. XI. Einige roseolartige Flecken auf dem Abdomen.

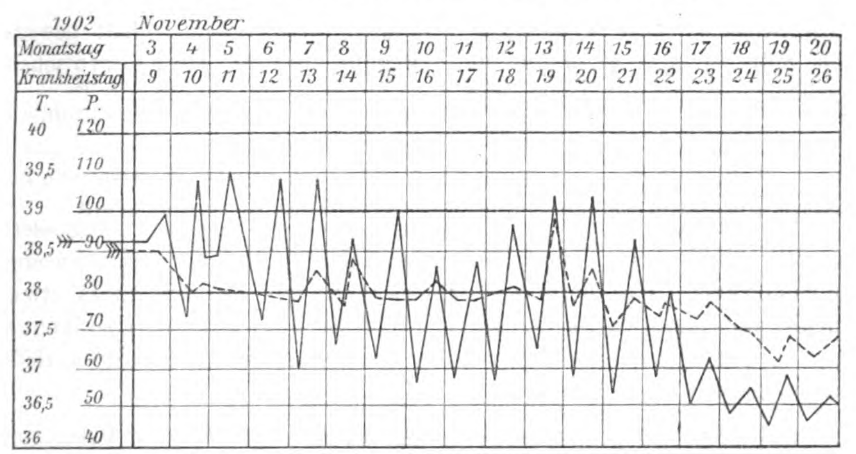


Fig. 2. Temperatur- und Pulscurve zu Fall II.

17. XI. Keinerlei Störungen im Verlauf. Erster fieberfreier Tag. Das Sensorium war andauernd frei; ab und zu Schlaflosigkeit, sonst keine subjectiven Klagen. Stuhl war stets fest und von normaler Farbe. Urin dauernd frei von Eiweiss, Diazoreaction war stets negativ. Bronchitis hat nicht bestanden. Am Herzen besteht zeitweise ein kurzes systolisches Geräusch, Pulsfrequenz dauernd um 80.

29. XI. Milz nicht mehr palpabel, geringe Neigung zur Erhöhung der Pulsfrequenz. Die Reconvalescenz verläuft ungestört.

Wie aus den Krankengeschichten hervorgeht, handelt es sich in beiden Fällen um das klinische Bild des Abdominaltyphus. Namentlich der erste bot die classischen Symptome dieser Erkrankung. Dass aber eine Paratyphusinfection vorlag, zeigte im I. Falle das Ergebniss der bakteriologischen Blutuntersuchung, die ich hier, wie in einer Reihe anderer Fälle, zum Zwecke der Gewinnung des Typhusbacillus aus dem

Blute und zur Anstellung weiterer Versuche vorgenommen habe; im II. Falle ergab sich dies wenigstens mit grosser Wahrscheinlichkeit aus der Untersuchung der agglutinirenden und specifisch schützenden Wirkung des Blutserums.

Bakteriologische Blutuntersuchung bei Fall I.

Die am 17. VI. vorgenommene Blutentnahme geschah durch Punction der Vena mediana nach vorheriger Desinfection mit Seifenspiritus und Abspülen mit Sublimat und sterilem Wasser. Das Blut wurde in einer Menge von 1 bis 2 ccm in drei etwa 300 grm Nährbouillon enthaltenden Kolben aufgefangen und 24 Stunden der Brütschranktemperatur ausgesetzt. Es entwickelten sich in dieser Zeit in allen drei Kolben lebhaft bewegliche Stäbchen, die, was Form und Bewegung anbetraf, den Eberth'schen Bacillen ausserordentlich ähnelten.

Prüfung der aus dem Blute gewonnenen Culturen.

Das aus dem Blute des Patienten gezüchtete Stäbchen ist ausserordentlich beweglich, beweglicher als sämmtliche Typhusstämme unseres Laboratoriums. Was Form und Grösse anbelangt, so erscheint es etwas kürzer und plumper als der Eberth'sche Bacillus. Mit Anilinfarben lässt es sich leicht färben, gegenüber der Gram'schen Methode verhält es sich negativ.

Auf Agar (Strichcultur) wächst der Bacillus als rahmiger Belag von grau durchscheinender Farbe; das Condenswasser ist stark getrübt. Die Colonieen der Agarplatte entwickelten sich rascher und besitzen eine geringere Durchsichtigkeit als die von Typhusbacillen.

Die Gelatinestrichcultur zeigt nach 50 Stunden einen weissgelblichen Belag, der üppiger als beim Typhus ausgebildet ist und allmählich eine weisse porzellanartige Farbe annimmt. Auf der Gelatineplatte kommen bei Zimmertemperatur nach 40 Stunden (also schneller als Typhus wachsend) makroskopisch eben sichtbare Colonieen zum Vorschein, die nach 3 bis 4 Tagen als nicht durchscheinende, porzellanartige, halbkugelige Knöpfe hervortreten. Mikroskopisch haben die jüngeren Colonieen meist rundliche oder auch mehr ovale Form mit meist scharfem, selten eingebuchtetem Rande und bräunlichem Centrum. Namentlich an den jüngeren Oberflächencolonien ist eine leichte, radiär angeordnete, granulirte Streifung zu erkennen. Weinblattform wurde nicht beobachtet.

Das Wachsthum auf Kartoffeln ähnelt sehr dem des Typhusbacillus. Es bildet sich nämlich auf den beimpften Stellen ein feiner feuchter Glanz. Bei längerem Stehen tritt die Cultur deutlicher hervor, jedoch .wurde niemals ein so starkes Hervortreten des Belags, wie bei typischen Coli- oder Enteritisbakterien, selbst nicht bei wochenlanger Beobachtung, gefunden, desgleichen trat niemals Verfärbung ein.

In Bouillon wuchs der Bacillus sehr gut, schon nach einigen Stunden war dieselbe gleichmässig getrübt, nach einigen Tagen bildete sich ein Oberflächenhäutchen. Indolbildung wurde auch in mehrere Wochen alten Culturen nicht beobachtet.

In Milch zeigte sich ein eigenthümliches Verhalten: Sie gerann nicht, nach 14 Tagen trat aber eine leichte Aufhellung und zugleich ein mehr ins Bräunliche gehender Farbenton auf, in sehr alten Milchculturen erfolgte eine syrupartige gelatinöse Eindickung.

In Neutralrothtraubenzuckeragar trat sehr bald intensive Gasbildung auf, die Agarsäule war ganz zerrissen, nach 24 bis 36 Stunden war zugleich der rothe Farbenton in einen gelblich grünen, deutlich fluorescirenden übergegangen.

Nicht so intensiv wie Traubenzucker wurde Milchzucker vergährt, in Rohrzuckeragar erfolgte dagegen keine Gasentwickelung.

In Lakmusmolke trat nur eine leichte Trübung, dagegen eine deutliche Säuerung auf. Manchmal schon nach 50 Stunden, bisweilen aber erst nach 8 Tagen ging jedoch die Reaction in eine deutlich alkalische über.

Auf dem von Barsickow (29) angegebenen Nährboden verhielt sich der Bacillus wie Typhus, d. h. die mit Traubenzucker versehene Nutroseauflösung wurde deutlich gesäuert und coagulirt, während die mit Milchzucker versehene nur leicht getrübt wurde, und ihr Farbenton wenigstens für die ersten Tage unverändert blieb.

Auf dem Conradi-Drigalski'schen (30) Nährboden wuchs der Bacillus auch ausserordentlich ähnlich dem Typhusbacillus, er bildete wie dieser nach 20 Stunden bläulich erscheinende Colonieen, die jedoch bei durchfallendem Lichte einen etwas helleren Farbenton als echte Typhuscolonieen zeigten.

Die bisher angeführten Kriterien sprechen dafür, dass es sich bei dem von mir gefundenen Stäbchen um einen Paratyphusbacillus, wahrscheinlich vom Typus B, handelt. Durch die Freundlichkeit der Herren Dr. Schottmüller in Hamburg und Prof. Tjaden in Bremen erhielt ich Culturen von Paratyphus A und B bezw. von dem Bacillus Bremensis febris gastricae (Kurth), von welch' letzterem, wie bereits oben erwähnt, Brion und Kayser (7) gezeigt haben, dass er zum Typus B

der Schottmüller'schen Bacillen gehört. Ein genauer Vergleich der genannten Culturen mit der meinigen, namentlich auch bezw. der später noch zu berichtenden Agglutinationsverhältnisse, bestätigte das von Brion und Kayser gefundene Ergebniss und zeigte andererseits, dass das von mir gefundene Stäbchen zum Typus B der Schottmüller'schen Bacillen gehört.

Prüfung der Virulenz.

Im Thierexperimente zeigte der Bacillus Sch. eine beträchtliche pathogene Wirkung. Weisse Mäuse von ca. 20 ^{grm} Gewicht, mit 0·03 ^{ccm} einer 24 stündigen Bouilloncultur subcutan geimpft, zeigten schon nach wenigen Stunden ein schweres Krankheitsbild und erlagen der Infection innerhalb 12 bis 36 Stunden. Für Meerschweinchen von 200 ^{grm} Gewicht betrug die tödtliche Dosis eine Oese Agarcultur bei subcutaner Injection. Im Herzblut, in der Milz, Nieren, Lungen und Leber der verendeten Thiere war der Bacillus Sch. massenhaft wieder aufzufinden. Kaninchen schienen weniger empfindlich gegenüber dem Bacillus Sch. zu sein, wenigstens vertrug ein Kaninchen von 1600 ^{grm} Gewicht 1 ^{ccm} 24 stündige Bouilloncultur ziemlich gut und kehrte nach anfänglicher Gewichtsabnahme bald auf sein Anfangsgewicht zurück.

Die Virulenz des Bacillus Sch. scheint sich auch bei längerem Fortzüchten im Laboratorium ziemlich constant zu erhalten, wenigstens konnte nach 7 monatlicher Fortzüchtung auf Agar keine Abnahme derselben festgestellt werden.

Dass eine eigentliche Infection, keine Intoxication den Tod der Versuchsthiere herbeiführte, zeigten die Versuche mit abgetödteten Culturen. 1 ^{ccm} einer 9 tägigen, bei 57° abgetödteten Bouilloncultur rief bei Mäusen, subcutan einverleibt, wohl deutliche allgemeine Krankheitserscheinungen hervor, von denen sich jedoch die Thiere bald wieder erholten. Nach einer derartigen, mit abgetödteter Cultur vorgenommenen Impfung vertrugen die Mäuse mehrfach tödtliche Dosen zunächst ohne Krankheitserscheinungen zu zeigen, bekamen jedoch zum Theil nach 8 bis 14 Tagen ausgedehnte Hautnekrosen und gingen dann zu Grunde.

Der Verfütterungsversuch fiel bei Mäusen und Meerschweinchen, wie dies auch Kurth (6) von seinem Bacillus angiebt, negativ aus, auch gelang es nicht, durch Verfütterung eine Immunisirung herbeizuführen.

Agglutinationsversuche.

Besonders bemerkenswerth war im Falle Sch. der Ausfall der Agglutinationsreaction. Diese wurde angestellt zunächst mit Typhusstäbchen,

dann mit dem aus dem Blute gezüchteten Bacillus Sch., ferner bei der zweiten und dritten Blutentnahme mit dem Bacillus Bremensis febris gastricae (Kurth), zwei Paratyphusstämmen A nnd B von Schottmüller, ferner sieben verschiedenen Coliculturen und endlich mit zwei Mikroorganismen aus der Gruppe der Fleischvergiftungsbakterien, dem Bacillus enteritidis Gärtner und dem von de Nobele (31) näher untersuchten Bacillus Bruges aus dem Laboratorium von van Ermengem in Gent. Hr. Dr. de Nobele hatte die Freundlichkeit, uns eine Cultur dieses Bacillus zu überlassen, der dadurch besonderes Interesse hat, dass er bezüglich seiner „Agglutininreceptoren" offenbar dem Typhusbacillus nahe steht (vgl. den letzten Theil dieser Arbeit).

Ich lasse jetzt zunächst das Ergebniss dieser Agglutinationsversuche in Tabellenform folgen:

Agglutinationsversuche in Fall I.

Datum der Blutentnahme	Typhus	Bacillus Sch.	Bacillus Kurth	Paratyphus B (Fall Seemann, Schottmüller)	Paratyphus A (Fall Müller, Schottmüller)	Sieben verschiedene Colistämme	Bac. Gärtner	Bac. Bruges
17. VI.	300	10 000						
4. VII.	600	40 000	40 000					
18. VII.	160	7 000	8 000	7000	>20<40	<20	80	80

Aus dieser Uebersicht ergiebt sich, dass bereits bei der am 17. VI. vorgenommenen Serumuntersuchung gegenüber sicheren Typhusstäbchen ein positiver Ausfall der Agglutinationsreaction bei 300facher Verdünnung festgestellt wurde; es wurde daher kein Anstand genommen, den auch klinisch als typisch erscheinenden Fall als echten Unterleibstyphus aufzufassen. Bei einer zweiten am 4. VII. nach Ablauf des Fiebers gemachten Blutentnahme wurden sogar bei einer Serumverdünnung von 1:600 Typhusbakterien noch spurweise agglutinirt; das Agglutinationsvermögen war also im weiteren Verlaufe der Erkrankung gestiegen, bei einer dritten am 18. VII. in vorgeschrittener Reconvalescenz erfolgten Blutuntersuchung aber auf 160 gesunken.

Der inzwischen aus dem Blute des Patienten gezüchtete Paratyphusbacillus Sch. wurde aber bereits bei der ersten Blutuntersuchung in bedeutend höherem Grade als Typhusstäbchen, bei 10000facher Serumverdünnung agglutinirt. Bei den späteren beiden Untersuchungen wurde dann auch diesem gegenüber ein Steigen bezw. Sinken des Agglutinations-

vermögens auf 40000 bezw. 7000 und insofern ein Parallelismus in der Agglutinationscurve zwischen Typhus und Paratyphus beobachtet.

Ferner ergiebt sich aus der Tabelle, dass der Paratyphus B Schottmüller's, bezw. der Bacillus Bremensis febris gastricae Kurth in gleich hohem Maasse wie der Bacillus Sch. vom Serum unseres Kranken agglutinirt wurden. Nur schwach, etwa halb so stark wie Typhus, wurden beeinflusst der Bacillus enteritidis Gärtner und der Bacillus Bruges. Schliesslich ist bemerkenswerth, dass Paratyphus A und sieben Colistämme nicht stärker agglutinirt wurden, als dies häufig von normalen Seris geschieht.

Es war nun von vornherein sehr wahrscheinlich, dass der von uns im Blute des Kranken gefundene Bacillus, der in so starker Verdünnung vom Blutserum des Kranken agglutinirt wurde, der Erreger der Krankheit war. Allerdings war es uns aus äusseren Gründen leider nicht mehr möglich, Fäces und Urin des Kranken zu untersuchen. Es muss dies als eine Lücke der Untersuchung bezeichnet werden, die übrigens auch in den Fällen Schottmüller's besteht; denn, wie von vornherein anzunehmen ist, und wie insbesondere der oben angeführte Fall Jochmann's beweist, könnte natürlich auch eine Secundärinfection mit Paratyphus vorgelegen haben, und die ursprüngliche Infection könnte durch den Eberth'schen Bacillus verursacht gewesen sein.

Diese letztere Annahme hätte ich stützen können auf den Nachweis der agglutinirenden Wirkung des Blutserums Sch. gegenüber dem Typhusbacillus. Andererseits wissen wir aus zahlreichen Untersuchungen der letzten Jahre, dass das Blutserum eines Organismus, der von einem bestimmten Bacillus inficirt wird, agglutinirende Wirkung nicht nur gegenüber diesem Bacillus, sondern auch gegenüber anderen Bakterien erlangt, oder, wie man sich ausdrückt, „verwandte Bacillen mitagglutinirt". Auf den Begriff dieser Verwandtschaft, die nicht im gewöhnlichen morphologischen Sinne aufgefasst werden darf, werde ich im letzten Theile dieser Arbeit noch zurückzukommen haben.

Nun stand es schon längst fest, dass das Blutserum von Typhuskranken andere Bakterien aus der Gruppe der Colibacillen mitagglutiniren kann; vom Paratyphus aber war, als ich diese Untersuchungen im Juni 1902 begann, noch nicht bekannt, dass das Blutserum bei dieser Infectionskrankheit agglutinirende Eigenschaften gegenüber Typhusbacillen annehmen kann; vielmehr war, wie bereits oben bemerkt, von den Autoren ganz besonderer Werth für die Diagnose des Paratyphus auf das Fehlen der „Widal'schen Reaction" gelegt worden.

Um nun zu unterscheiden, ob die agglutinirende Wirkung des Serums auf den Typhusbacillus in Folge einer Mitagglutination oder in Folge

Kaninchen I, mit Bacillus Sch. behandelt.

Datum der Blutentnahme		Typhus	Bacillus Sch.	Bacillus Bremensis febr. gastr. Kurth	Paratyph. B Schottmüller	Paratyph. A Schottmüller	Bacillus enteritidis Gärtner	Fünf verschiedene Colistämme
31. VII.	Nach subcutaner Injection von im Ganzen 30 ccm abgetödteter und 4 ccm lebender Bouilloncultur in der Zeit vom 8. VII. bis 26. VII.	320	10 000	10 000	10 000	< 40	80	40
20. VIII.	Nach subcutaner Injection von $2^1/_2$ Agarculturen in der Zeit vom 27.VII.—15.VIII.	>320<640	20 000	20 000	20 000	< 40	>80<160	40

Mehrere weitere Untersuchungen ergaben im Wesentlichen dieselben Resultate.

Kaninchen II, mit Bacillus Sch. behandelt.

Datum der Blutentnahme		Typhus	Bacillus Sch.	Bacillus Bremensis febr. gastr. Kurth	Paratyph. B Schottmüller	Paratyph. A Schottmüller	Bacillus enteritidis Gärtner	Fünf verschiedene Colistämme
8. VIII.	Nach subcutaner Injection von im Ganzen 19 ccm Bouilloncultur in der Zeit vom 19. VII. bis 4. VIII.	600	160 000	nicht geprüft	nicht geprüft	40	40	< 40
3. X.	Nach weiterer Injection von im Ganzen 6 Agarculturen in der Zeit vom 5. VIII. bis 23. IX. Das Thier macht einen kachektischen Eindruck, hat erheblich an Körpergewicht abgenommen; 2 grosse subcutane Abscesse; † am 28. X. 1902.	320	10 000	10 000	10 000	40	40	< 40

Kaninchen III, mit Bacillus Bremensis febr. gastr. (Kurth) behandelt.

Datum der Blutentnahme		Typhus	Bacillus Sch.	Bacillus Bremensis febr. gastr. Kurth	Paratyph. B Schottmüller	Paratyph. A Schottmüller	Bacillus enteritidis Gärtner	B. Bruges de Nobele	Fünf verschiedene Colistämme	B. faecalis alkaligenes Petruschky
21. VIII. 1902	Nach subcutaner Injection von im Ganzen 7 ccm abgetödteter und 14 ccm lebender Cultur in der Zeit v. 2. VIII. bis 17. VIII.	640	5000	5000	5000	10	>80<160	nicht geprüft	< 40	nicht geprüft
21. III. 1903	Das Versuchsthier war längere Zeit räudig und bekam grössere Abscesse. Die Injectionen wurden daher zeitweise ausgesetzt. Insgesammt wurden vom 18. VIII. 02. bis 16. III. 03 21 Agarculturen injicirt.	>160<320	1200	1200	1200	< 20	nicht geprüft	80	< 40	< 40

einer gleichzeitigen Infection mit Typhus und Paratyphus zu Stande gekommen war, wurden mit dem Bacillus Sch. zwei Kaninchen und späterhin eins mit dem Kurth'schen Bacillus inficirt. Lag eine Mitagglutination vor, so war zu erwarten, dass das Serum der behandelten Thiere nicht nur eine agglutinirende Wirkung auf den Paratyphusbacillus, sondern auch auf Typhus annahm. Bevor die Injectionen, die subcutan und in allmählich steigender Dosis zuerst mit abgetödteten, später lebenden Culturen erfolgten, vorgenommen wurden, waren die Sera der Thiere auf ihre agglutinirende Wirkung gegenüber Typhus- und Paratyphus-Bacillen geprüft und dabei als eben noch wirksame Verdünnungsgrade die Werthe von 20 bezw. 40 gefunden.

Das Ergebniss dieser Versuche war, wie aus vorstehenden Tabellen hervorgeht, dass ausser einer sehr starken Erhöhung des Agglutinationswerthes gegenüber dem injicirten Paratyphusstamm eine erhebliche Steigerung gegenüber echten Typhusbacillen eintrat, und zwar entspricht einem Agglutinationsindex von 10000 gegenüber Paratyphus bei Kaninchen I und II ein solcher von 320 gegenüber Typhus. Dieselben Werthe hatte das Serum Sch. bei der ersten Blutentnahme gegeben. Die Annahme, dass die im Falle Sch. beobachtete Typhusagglutination eine durch die Paratyphusinfection bedingte indirecte Agglutination sei, war dadurch höchst wahrscheinlich gemacht.

Ferner ergiebt sich auch aus diesen Tabellen, dass der schon früher zum Vergleich herangezogene Bacillus Paratyphi B von Schottmüller, sowie der Kurth'sche Bacillus von dem Serum der behandelten Thiere in gleichen Verdünnungen wie der Bacillus Sch. beeinflusst wurden. Es spricht das weiter dafür, dass sie ein und derselbenArt angehören.

In nur geringem Maasse wurden von dem Serum der Paratyphusimmunthiere der Bacillus enteritidis (Gärtner) und der Bacillus Bruges (de Nobele) agglutinirt. Gegenüber Paratyphus A sowie dem Bacillus faecalis alcaligenes (Petruschky) und fünf verschiedenen Colistämmen konnte keine nennenswerthe Beeinflussung festgestellt werden.

Konnte also bei experimenteller Infection mit Paratyphus B eine Mitagglutination von Typhusbacillen erzielt werden, so war auch anzunehmen, dass bei Infection mit Typhus das Serum der inficirten Thiere Agglutinationsvermögen für Paratyphus B besitzen werde. Bei verschiedenen Typhusimmunthieren konnte diese Mitagglutination in ziemlich beträchtlichem Maasse nachgewiesen werden; ich werde hierauf am Schluss dieser Arbeit bei Betrachtung der Wirkung menschlicher Typhussera gegenüber Paratyphus A und B noch näher eingehen.

In den bisher über Paratyphus erschienenen Arbeiten finden sich

über die bei dieser Erkrankung vorkommende Mitagglutination echter Eberth'scher Bacillen mancherlei Angaben. Zum Theil wird diese Mitagglutination von Typhusbacillen im Sinne einer gleichzeitigen Infection von Typhus und Paratyphus gedeutet. So nahm Widal (2), wie schon oben erwähnt, an, dass die von ihm bei einer unter Typhussymptomen erkrankten Patientin beobachtete „Paracoli-Agglutination" der Ausdruck einer secundären Infection mit Paracolibacillen gewesen sei, da echte Eberth'sche Bacillen auf der Höhe der Erkrankung noch bei einer Serumverdünnung von 1 : 100 agglutinirt wurden. Aehnlich schloss Longcope (12) in einem der von ihm beobachteten Fälle, in dem während eines Recidivs eine deutliche „Widal'sche Reaction" auftrat. Er glaubt daher, dass es sich wahrscheinlich in diesem Falle um eine Mischinfection von Typhus und Paratyphus gehandelt habe. Nach unseren heutigen Erfahrungen dürfte es aber wahrscheinlich sein, dass diese beiden Fälle als reine Paratyphusinfectionen aufzufassen sind.

In der Litteratur der jüngsten Zeit wird dann die bei Paratyphus B-Infectionen vorhandene Agglutination von Typhusbacillen richtig als Mitagglutination gedeutet. So fand Hünermann (8) in 42 Procent seiner Fälle eine bei 100facher Serumverdünnung auftretende Agglutinationsreaction gegenüber Eberth'schen Stäbchen und fasst diese Agglutination, gestützt auf den Thierversuch, bei dem er nach experimenteller Infection mit seinen Paratyphusbacillen auch eine Steigerung des Agglutinationswerthes gegenüber Typhusbakterien nachweisen konnte, als durch die Paratyphusinfection bedingt auf. Seine Beobachtungen wurden bestätigt durch Conradi, v. Drigalski und Jürgens (9), die die gleiche Epidemie beschrieben, aber in einem Theil der Fälle eine erheblichere, noch bei schwächeren Serumconcentrationen auftretende Mitagglutination von Typhusbacillen fanden. Sie führen die Differenzen in ihren Untersuchungen mit denen Hünermann's auf eine leichtere Agglutinabilität ihrer verwendeten Typhusculturen zurück. Diese Autoren betonen, dass die von ihnen als Erreger der Epidemie gefundenen Paratyphusstäbchen von dem Serum ihrer Kranken noch in bedeutend schwächeren Concentrationen agglutinirt wurden, als Eberth'sche Bacillen. Im Gegensatze hierzu geben Sion und Negel (11) an, dass das Serum ihrer sämmtlichen 6 Patienten sowohl ihre „atypischen Colibacillen", die sie als Erreger der Epidemie ansprechen, als auch Typhusbakterien noch bei 80facher Verdünnung agglutinirte, während hundertfache Serumverdünnung beiden Bacillenarten gegenüber wirkungslos blieb. Diese gleich starke Beeinflussung von Typhus und ihrem „atypischen Coli" ist auffallend, zumal in ihren Fällen eine gleichzeitige Typhusinfection, an die man wegen des eigenthümlichen Ausfalles der Agglutinationsreaction denken könnte,

kaum anzunehmen ist. Bei den von ihnen mit ihren Epidemiebakterien vorgenommenen Thierimmunisirungen trat aber ein deutlicher Unterschied auf, derart, dass die Agglutinationswerthe der Immunsera für ihren „atypischen Colistamm“ und Typhusbakterien um ein Achtfaches auseinander lagen. Auch von Typhusimmunserum, dessen Agglutinationswerth 4000 betrug, wurden ihre Epidemiebakterien nur in verhältnissmässig hohen Concentrationen bei 1 : 100 agglutinirt.

Schliesslich citiren de Feyfer und Kayser (10) in ihrer obenerwähnten Arbeit, Versuche von Bruns und Kayser (35), welche erst nach Abschluss meiner Arbeit veröffentlicht wurden; auch diese Autoren sind, was die Mitagglutination von Typhus bei experimenteller Infection mit Paratyphus B anbelangt, zu demselben Ergebniss wie Hünermann, Conradi, v. Drigalski und Jürgens, sowie Sion und Negel und Verfasser gekommen.

Ein zweiter Beweis, dass keine Mischinfection mit Typhus im Falle Sch. vorlag, wurde durch den nach Castellani (32) angestellten Absättigungsversuch erbracht. Fussend auf eine bruchstückweise veröffentlichte Arbeit Wolff's, geht Castellani davon aus, dass das Blut eines mit einem bestimmten Infectionserreger behandelten Thieres sowohl Agglutinationsvermögen für dieselbe Art als auch für verwandte Arten annehmen kann, dass aber das Serum nach Absättigung mit den inficirenden Mikroorganismen seine agglutinirende Wirkung sowohl für diese als auch für alle anderen, die es vorher beeinflusste, verliert. Andererseits zeigte er in seinen Thierexperimenten, dass das Blut bei vielfältigen Infectionen Agglutinationsvermögen für den Erreger einer jeden einzelnen Infection annimmt, dass aber durch Absättigung des so entstandenen Serums mit einem der inficirenden Bacillen dasselbe nur das Agglutinationsvermögen für diese Art verliert, während die agglutinirende Wirkung des Serums für sämmtliche anderen inficirende Mikroorganismen annähernd erhalten bleibt. Für die serodiagnostische Praxis zieht Castellani aus diesen Versuchen den Schluss, dass es möglich sei, durch Absättigung eines Serums mit den verschiedenen Bacillen, die es vorher beeinflusst hat, zu entscheiden, ob eine Mischinfection vorliegt oder nicht.

Das Serum Sch. wurde succesive mit Paratyphusculturen versetzt, bis makroskopisch keine Agglutination mehr auftrat; nach mehrtägigem Aufenthalt im Eisschrank setzten sich die agglutinirten Häufchen auf dem Boden des Reagensgläschens ab; das darüber stehende klare Serum wurde abpipettirt und gegenüber Typhusbacillen auf Agglutination geprüft. Dabei zeigte sich, dass dieses Serum selbst bei einer Verdünnung von 1:20 keinerlei agglutinirende Wirkung auf Eberth'sche Stäbchen

mehr äusserte. Es ging daraus hervor, dass das vor der Absättigung bestandene Agglutinationsvermögen für Typhusbacillen im Serum Sch. nur ein indirectes, durch Paratyphusagglutinine bedingtes war. Dieser Ausfall des Versuches sprach also auch dafür, dass eine Mischinfection auszuschliessen war.

Hierzu möchte ich noch bemerken, dass der „Castellani'sche Versuch" für die Klinik hauptsächlich seine Bedeutung in dem eben erwähnten Sinne, d. h. zum Ausschluss einer Mischinfection, haben dürfte. Wäre der Versuch anders ausgefallen, d. h. wäre nach Absättigung des Serums mit Paratyphusbacillen noch ein Theil des Agglutinationsvermögens für Typhusbakterien erhalten geblieben, so wäre der Rückschluss auf eine daneben bestehende Typhusinfection unseres Erachtens nicht ohne Weiteres erlaubt gewesen.

Der Kliniker findet hier nicht die gleichen Versuchsbedingungen wie der experimentirende Bakteriologe. Letzterer kennt den Agglutinationstiter des Serums seiner Versuchsthiere vor der Infection. Beim inficirten Menschen wird dies naturgemäss fast nie der Fall sein. Ferner benützt der Experimentator denselben Bakterienstamm zur Infection und zur Absättigung: Der Kliniker muss dagegen, wenn er von dem Castellani'schen Verfahren für die Diagnose der Mischinfection Nutzen ziehen soll, den Absättigungsversuch mit seinen Laboratoriumsculturen machen. Denn sind erst durch bakteriologische Untersuchungen die beiden Infectionserreger direct nachgewiesen, so ist der „Castellani'sche Versuch" überflüssig. Nun sprechen Erfahrungen der letzten Zeit dafür, dass verschiedene Stämme ein und derselben Bakterienart in recht verschiedener Stärke durch Typhusimmun- bezw. Typhuskrankenserum agglutinirt werden können. Analoge Unterschiede könnten sich auch bezüglich des Absättigungsvermögens für Agglutinine finden. Ehe der „Castellani'sche Versuch" zur Diagnose einer Mischinfection herangezogen wird, müssen seine experimentellen Grundlagen noch näher geprüft werden. Vorerst halten wir es für verfrüht, wenn de Feyfer u. Kayser (10) in einem Falle der von ihnen beschriebenen Paratyphusepidemie — deren Diagnose sich übrigens nur auf den Ausfall der Agglutinationsreaction, nicht auf den Nachweis des Infectionserregers stützt, — allein auf Grund des „Castellani'schen Versuches" eine Mischinfection von Typhus und Paratyphus annehmen. Sie fanden in diesem Falle, dass nach Absättigung des Serums mit Paratyphus B., den sie auf Grund der Serodiagnostik für den Erreger der Epidemie halten, noch ein in seiner Stärke nicht näher angegebenes Agglutinationsvermögen gegenüber Typhus zurückblieb und beziehen diesen Befund ohne Weiteres auf eine Mischinfection von Typhus und Paratyphus. Selbst wenn es sicher wäre, dass der genannte Ausfall des Versuches für eine Mischinfection spräche,

so würde auch dann noch nicht bewiesen sein, dass das restirende Agglutinationsvermögen gegenüber dem Typhusbacillus auf einer Infection mit dem letzteren beruht. Denn in dem genannten Falle betrug das Agglutinationsvermögen gegenüber Typhusbacillen vor der Absättigung 720. Leider geben die Autoren nicht an, wie hoch der Titer nach der Absättigung war; wahrscheinlich dürfte er dann wesentlich niedriger gewesen sein, weil nach unseren an anderer Stelle mitzutheilenden Beobachtungen der Paratyphus B eine theilweise Absättigung der Typhus-Agglutinine zu bewirken im Stande ist. Das nach der Absättigung restirende Agglutinationsvermögen gegenüber Typhusbakterien könnte ferner auch durch einen vom Typhusbacillus verschiedenen, letzteren aber „mitagglutinirenden“ Bacillus verursacht sein (vergl. besonders die später zu erwähnenden Beobachtungen über Bacillus Bruges).

Als dritte Stütze für die Annahme, dass der im Falle Sch. aus dem Blute gezüchtete Paratyphusbacillus der Erreger der Erkrankung war möchte ich hier die mit dem Serum der III. Blutentnahme vorgenommenen Immunisirungsversuche anführen. Es zeigte sich hierbei, dass Mäuse von 20 ^{grm} Gewicht, denen 0·01 ^{ccm} Serum Sch. subcutan injicirt war, durch eine 12 Stunden später vorgenommene subcutane Impfung mit $^{1}/_{100}$ Agarcultur des Bac. Sch. nicht erkrankten, während Controlthiere selbst durch grössere Dosen Normalserum vor der Infection nicht geschützt wurden, sondern nach 12 bis 24 Stunden zu Grunde gingen. Leider stand mir damals kein für Mäuse virulenter Typhusstamm zur Verfügung, so dass ich zunächst nicht feststellen konnte, ob das Serum Sch. auch schützende Kraft gegen Typhusinfection besässe. Bei einer nach 4 monatlichem Aufenthalte im Eisschrank nachträglich in dieser Richtung vorgenommenen Prüfung des Serums zeigte sich, dass Mäuse durch subcutane Injection von 1 ^{ccm} Serum Sch. gegen eine tödtliche Typhusdosis nicht geschützt wurden, während das Serum sich auch damals noch in derselben Weise und Stärke gegen eine Paratyphusinfection wirksam erwies.

Aehnliche Immunisirungsversuche wurden mit dem Serum des mit dem Bacillus Bremensis febr. gastr. (Kurth) immunisirten Kaninchens III vorgenommen. Dabei ergab sich, dass das Serum in einer Menge von 0·005 ^{ccm} Mäuse gegen eine nachfolgende, mehrfach tödtliche Paratyphusdosis schützte, während es sich selbst in grossen Dosen wie 0·5 ^{ccm} gegen eine einfach tödtliche Gabe Typhuscultur wirkungslos verhielt. Desgleichen erlagen Mäuse, welche eine Paratyphusinfection durchgemacht hatten, einer nachfolgenden Impfung mit einer einfach tödtlichen Typhusdosis in derselben Zeit, wie die Controlthiere, und ebenso wenig konnte bei Mäusen durch vorausgegangene Typhusimmunisirung ein Schutz gegen Paratyphusinfection erzielt werden.

Im Gegensatze zu diesen Versuchsergebnissen fanden Conradi, v. Drigalski und Jürgens (9), dass Meerschweinchen durch nahezu dieselben Mengen des künstlichen Saarbrückener Immunserums (0·006 bezw. 0·008 ^{ccm}) sowohl gegen die 30fach tödtliche Dosis des mit Paratyphus B identischen Saarbrückener Stäbchens als auch gegen die einfache tödtliche Gabe von Typhusbacillen geschützt wurden, und dass auch umgekehrt Typhusimmunserum ausreichenden Schutz gegenüber Typhus-, wie gegenüber einer mit Saarbrückener Stäbchen erzielten Infection gewährte. Allerdings haben diese Autoren sich einer von der oben angeführten abweichenden Versuchsanordnung, nämlich der gleichzeitigen Injection von Serum und Infectionserregern in die Bauchhöhle von Meerschweinchen, bedient, woraus sich vielleicht die Unterschiede gegenüber meinen Versuchen erklären könnten.

Serumversuche von Fall II.

Im zweiten mitgetheilten Falle konnte, wie schon bemerkt, der Nachweis des Infectionserregers nicht mehr erbracht werden, da die Diagnose „Paratyphus" erst zur Zeit vorgeschrittener Reconvalescenz gestellt wurde und die dann vorgenommene baktériologische Untersuchung von Fäces und Urin ein negatives Resultat ergab. Der Fall ist daher nicht mit derselben Sicherheit wie der erste als Paratyphus zu betrachten, indessen hatte die serodiagnostische Untersuchung ein derartig eindeutiges Ergebniss, dass man auch diesen zweiten Fall mit grosser Wahrscheinlichkeit als Paratyphus ansprechen muss.

Gelegentlich der in der Anamnese des Patienten erwähnten, von Hrn. Prof. Stern vorgenommenen Blutentnahme war die Agglutinationsreaction gegenüber Typhusbakterien bei 1:20 vollständig negativ gewesen. Da nur sehr wenig Serum zur Verfügung stand, konnte gegenüber Paratyphusbacillen keine Prüfung vorgenommen werden. Nach der Aufnahme des Patienten in die medicinische Klinik wurde dies nachgeholt. Bemerken will ich noch, dass auch dort niemals ein positiver Ausfall der Reaction gegenüber Eberth'chen Bacillen festgestellt werden konnte. Bei der am 24. XI. 1902 vorgenommenen Blutentnahme wurde ausschliesslich gegenüber drei dem Paratyphus B angehörenden Bakterienstämmen — unserem Bacillus Sch., dem Bacillus Bremensis febris gastricae (Kurth) und Paratyphus B (Fall Seemann, Schottmüller) — ein deutlicher Ausfall der Agglutinationsreaction noch bei einer Serumverdünnung von 1:2500 erzielt. Gegenüber mehreren Colistämmen, Typhus oder Bakterien der Fleischvergiftung, sowie Paratyphus A zeigte das Serum keine agglutinirende Wirkung. Das hohe Agglutinationsvermögen des Serums für Paratyphus B konnte kaum anders als durch die

Annahme einer überstandenen Paratyphusinfection erklärt werden, zumal ich als Grenzwerth für das Agglutinationsvermögen nicht paratyphöser Sera — ausgeschlossen sind typhöse — höchstens eine Verdünnung von 1:40 in zahlreichen von uns angestellten Versuchen schwach wirksam gefunden habe.

Ein fernerer Beweis, dass es sich in diesem Falle um eine Infection mit Paratyphus B gehandelt habe, wurde dadurch erbracht, dass das Serum beträchtliche schützende Wirkung gegen eine Infection mit diesem Mikroorganismus äusserte: Mäuse, denen 12 Stunden vor der Infection mit einer sicher tödtlichen Dosis Paratyphus B-Cultur subcutan kleine Mengen des Serums Dr. B. injicirt waren, überstanden im Gegensatze zu den Controlthieren die Infection sehr gut. 0·1 ccm Serum erwies sich bei diesen Versuchen als absolut schützend gegen die Infection, d. h. die betreffenden Thiere zeigten nicht die geringsten Krankheitserscheinungen, während die mit kleineren Dosen Serum (0·005 bis 0·01 ccm) behandelten nach der Infection mehr oder weniger schwere Erkrankungen durchmachten, von denen sie sich aber innerhalb 2 Tagen wieder erholten.

Durch diese beiden serodiagnostischen Versuchsergebnisse dürfte wohl mit hoher Wahrscheinlichkeit der Nachweis erbracht sein, dass es sich auch im Fall II um Paratyphus B gehandelt hatte.

Wo Dr. B. diese Paratyphusinfection sich zugezogen hat, ist nicht mit Sicherheit festzustellen, da er gerade 14 Tage vor Beginn der Krankheitserscheinungen aus seiner Heimath Helsingfors nach Breslau gereist war.

II. Ueber die agglutinirende Wirkung des Blutserums von Typhuskranken auf Paratyphusbacillen.

Durch die im ersten Theile berichteten Erfahrungen anderer Autoren und unsere eigenen Beobachtungen im Falle Sch. ist eine Mitagglutination des Typhusbacillus bei Paratyphusinfectionen festgestellt. Für die Serodiagnostik des Unterleibstyphus ging daraus die Forderung hervor, die Sera typhusverdächtiger Kranken nicht nur auf ihre agglutinirende Wirkung dem Eberth'schen, sondern auch den Paratyphusbacillen gegenüber zu prüfen, da ein Theil der Fälle mit positiver Agglutinationsreaction gegenüber Typhusbakterien in Wirklichkeit durch Paratyphusinfection bedingt sein kann. Es wurden daher die in der medicinischen Poliklinik untersuchten Sera stets nicht nur auf Agglutination gegenüber Typhus-, sondern auch gegenüber Culturen von Paratyphus A und B geprüft, und zwar in der Weise, dass stets der Grenzwerth des Agglutinationsvermögens festgestellt wurde. Der uns von Hrn. Dr. de Nobele (31) überlassene Bacillus Bruges wurde wegen seiner nahen Verwandtschaft mit dem Typhusbacillus in einem Theil der Fälle mit berücksichtigt. De Nobele hat diesen Bacillus als Erreger einer Fleischvergiftungsepidemie

I. Typhussera, welche Paratyphus nicht mitagglutiniren.

Name des Patienten	Datum der Entnahme	Bemerkungen	Typhus	Bacillus Bruges	Paratyphus A	Paratyphus B
Kessel-mann	19. II.	Beginn der Erkrankung. Nachweis von Typhusbacillen im Blute.	>40<80	>40<80	< 40	< 40
	6. III.	Beständig mässig hohes Fieber.	>40<80	>40<80	< 40	< 40
	20. III.	Beginn der Reconvalescenz.	1280	640	< 40	< 40
Berger	17. II.	Klinisch Typhus; 10 Tage fieberfrei.	80	40	< 20	< 20
Mechner	1. VIII.	Klinisch Typhus; 14. Tag der Reconvalescenz	160	nicht geprüft	< 20	< 20
Weiss	13. X.	Nachweis von Typhusbacillen im Blute.	160	„ „	nicht geprüft	< 20
Stiller	6. XI.	Klinisch Typhus; während einer Typhusepidemie erkrankt.	160	„ „	< 20	< 20
Gregor	25. IV.	Klinisch Typhus; dritte Krankheitswoche.	640	120	< 20	< 20
Stache	25. IV.	Klinisch Typhus; vorgeschrittene Reconvalescenz.	2500	120	< 20	< 20
Hoppe	26. X.	Nachweis von Typhusbacillen im Blute.	5000	nicht geprüft	< 20	< 20

II. Typhussera, welche Paratyphus B mitagglutiniren.

Name des Patienten	Datum der Entnahme	Bemerkungen	Typhus	Bacillus Bruges	Paratyphus A	Paratyphus B
M. Kl.	14. XI.	Klinisch Typhus; vorgeschrittene Reconvalescenz.	160	80	< 20	>40<80
Freier	19. II.	Klinisch Typhus; Ende der Krankheit.	160	80	< 20	>40<80
Pole	15. IX.	Klinisch Typhus.	320	nicht geprüft	< 20	>40<80
Vieweger	18. XI.	Nachweis von Typhusbacillen im Blute.	640	„ „	< 20	>40<80
Ratsch	22. VIII.	Klinisch Typhus; 6. Tag der Reconvalescenz.	2500	„ „	< 20	160

III. Typhussera, welche Paratyphus A mitagglutiniren.

Name des Patienten	Datum der Entnahme	Bemerkungen	Typhus	Bacillus Bruges	Paratyphus A	Paratyphus B
Schubert	7. X.	Nachweis von Typhusbacillen im Blute.	640	nicht geprüft	80	nicht geprüft
Scholz	9. X.	Nephrotyphus; erkrankt während einer Typhusepidemie.	640	„ „	320	< 40
Kranz	26. IX.	Nachweis von Typhusbacillen im Blute.	13000	„ „	320	< 20

IV. Typhussera, welche Paratyphus A und B mitagglutiniren.

Name des Patienten	Datum der Entnahme	Bemerkungen	Typhus	Bacillus Bruges	Paratyphus A	Paratyphus B
Meier	21. II.	Klinisch Typhus; vorgeschrittene Reconvalescenz.	320	160	160	160
Haschpe	22. II.	Klinisch Typhus; 8. Tag der Reconvalescenz.	320	160	160	160
Wolf	16. I.	Klinisch Typhus; 10. Tag der Reconvalescenz.	320	nicht geprüft	> 40 < 80	160
Kroner	17. XII.	Klinisch Typhus; 5 Tage fieberfrei.	320	160	> 80 < 160	80
Seeliger	17. XII.	Nephrotyphus; Nachweis von Typhusbacillen im Blute.	1200	600	> 40 < 80	160
Pabsche	8. XI.	Nachweis von Typhusbacillen im Blute; zweite Woche der Erkrankung.	1200	600	320	320
Lindner	11. X.	Nachweis von Typhusbacillen im Blute; Anfang der dritten Woche der Erkrankung.	2500	1200	320	320
	28. X.	Einige Tage fieberfrei.	> 5000 < 10 000	nicht geprüft	320	320
Winkel	22. VIII.	Klinisch Typhus; 5 Tage fieberfrei.	> 5000 < 10 000	„ „	80	320

in Brügge im Jahre 1899 gefunden, und beobachtet, dass das Blutserum einiger Patienten den Eberth'schen Bacillus höher als den Bacillus Bruges agglutinirte. Aehnlich verhielt sich das Serum der mit dem Bacillus Bruges geimpften Meerschweinchen. Das Serum von 21 unter Typhussymptomen erkrankten Patienten agglutinirte den Bacillus Bruges in 9 Fällen etwas schwächer, in 12 Fällen sogar stärker als Typhusbacillen. Ein hochwerthiges Typhusimmunserum, das Eberth'sche Bacillen noch bei 35000 facher Verdünnung agglutinirte, war jedoch nur in einer Verdünnung von 1:3000 auf den Bacillus Bruges wirksam.

Aus den vorstehenden Tabellen geht zunächst hervor, dass die Typhussera den Bacillus Bruges, soweit darauf untersucht wurde, mitagglutinirten. In zwei Fällen, Gregor und Stache, mit ziemlich beträchtlichem Agglutinationsvermögen gegenüber Typhusbacillen ist die Beeinflussung relativ gering, in einem Falle, Kesselmann, werden beide Mikroorganismen zunächst in gleicher Intensität beeinflusst, im weiteren Verlaufe der Erkrankung steigt das Agglutinationsvermögen für Typhus höher als für Bacillus Bruges. Bei der Mehrzahl der Fälle zeigt sich, dass die agglutinirende Wirkung der Sera auf den Bacillus Bruges etwa halb so stark ist als auf den Typhusbacillus. Die Beobachtung de Nobeles einer starken Mitbeeinflussung seines Bacteriums durch Sera von Typhuskranken kann ich daher durchaus bestätigen, wenn ich auch nur in einem Falle, und da auch nur im Beginn der Erkrankung, eine gleich starke Beeinflussung beider Bakterien gefunden habe.

Was nun die Agglutination von Paratyphus A und B durch das Serum dieser Typhuskranken anbetrifft, so möchte ich gleich hier vorweg bemerken, dass ich in einem Theil der Fälle (Haschpe, Meier, Lindner, Palesche, Kroner, Wolf und Kesselmann) eine Absättigung des Serums mit Typhusbacillen nach Castellani vorgenommen habe, da in einigen (Meier und Haschpe z. B.) bei der geringen Differenz der Agglutinationswerthe gegenüber Typhus und Paratyphus der Gedanke an eine Mischinfection nahe lag. Die Absättigung der Sera mit Typhusbacillen führte jedoch stets zu dem Ergebniss, dass das Agglutinationsvermögen für Paratyphus A und B, ebenso auch für Bacillus Bruges geschwunden und daher eine Mischinfection auszuschliessen war.

Ferner möchte ich hier eine Beobachtung anführen, die mir für die Praxis der Serodiagnostik wichtig zu sein scheint. Wiederholt, namentlich in den Fällen Lindner, Palesche, Haschpe und Meier fiel mir auf, dass die makroskopisch sichtbare Agglutination in den mit Paratyphus beschickten Reagensgläschen schneller und intensiver, zum Theil auch in weniger concentrirten Serumverdünnungen auftrat als beim Typhusbacillus, obgleich sich der verwendete Typhusstamm in zahlreichen anderen Unter-

suchungen als ein durchaus leicht agglutinabler erwiesen hatte. Bei Verwendung schwer agglutinabler Typhusstämme trat makroskopisch überhaupt keine Agglutination auf, so dass man nach dem Ausfall der makroskopisch angestellten Reaction zunächst leicht hätte geneigt sein können, die Diagnose Paratyphus zu stellen. Die Feststellung der mikroskopischen Grenze liess dann aber die Fälle auch auf serodiagnostischem Wege als Typhen erkennen. Diese Beobachtungen sprechen für die Wichtigkeit der mikroskopischen Feststellung des Grenzwerthes bei der Serodiagnostik des Abdominaltyphus.

Aus den Tabellen geht hervor, dass die Typhussera durchaus nicht einheitlich auf die beiden Typen der Paratyphusbacillen wirkten, vielmehr machten sich erhebliche Unterschiede bemerklich. So konnte in den acht an erster Stelle aufgeführten Fällen, deren Agglutinationsvermögen gegenüber Typhus zum Theil ein ziemlich niedriges, zum Theil aber auch ein sehr hohes ist, keine wesentliche Beeinflussung von Paratyphus A und B festgestellt werden. In einer zweiten Reihe von Fällen wurde nur Paratyphus B mitagglutinirt und zum Theil erst in ziemlich concentrirten Serumverdünnungen. Zwei Sera, darunter ein sehr hochwerthiges (Kranz), agglutinirten dagegen wieder nur Paratyphus A. Die übrigen Sera übten sowohl auf Typus A als auch B der Paratyphusbacillen einen deutlich agglutinirenden Einfluss aus.

Zwar besitzen die Paratyphus mitagglutinirenden Sera zum Theil ein beträchtliches Agglutinationsvermögen für Typhus. Dass aber kein strenger Parallelismus zwischen der Höhe des Agglutinationstiters für Eberth'sche Bacillen und der Mitagglutination für Paratyphus besteht, zeigen einerseits die Fälle Stache und Hoppe, die, obwohl hochwerthig, Paratyphus nicht mitagglutiniren, sowie der Fall Lindner, dessen Agglutinationsvermögen gegenüber Paratyphus A und B bei steigendem Typhustiter durchaus nicht zunimmt; andererseits geht aus dem Verhalten der Sera in den Fällen Scholz, Wolf, Haschpe und Meier hervor, dass bei einem verhältnissmässig niederen Typhustiter eine beträchtliche Mitagglutination von Paratyphus A und B bestehen kann.

Auffallend war bei diesen Untersuchungen die Mitagglutination von Paratyphus A, da ich im Thierexperiment, wenigstens bei Kaninchen, keine „Agglutininverwandtschaft" zwischen Typhus und Paratyphus A gefunden hatte. Drei mit verschiedenen Typhusstämmen hergestellte Kaninchenimmunsera beeinflussten wohl immer Paratyphus B (einem Agglutinationswerth von 2000 oder 10000 gegenüber Typhusbacillen entsprach ein solcher von 100 bezw. 300 gegenüber Paratyphus B), aber niemals Paratyphus A. Umgekehrt konnte auch bei einem Paratyphus A-Immunserum, dessen Agglutinationsvermögen 5000 betrug, niemals eine

wesentliche agglutinirende Wirkung auf Typhus (desgleichen nicht auf Paratyphus B) nachgewiesen werden. Auch Brion und Kayser (7) konnten bei experimenteller Infection von Kaninchen in dieser Richtung keine Beziehnungen zwischen Typhus und Paratyphus A finden.[1]

Zur Erklärung der Unterschiede zwischen den Beobachtungen im Thierexperiment und denjenigen am menschlichen Serum können wir folgende, schon von Durham (34) geäusserte Annahme machen: In analoger Weise, wie dies Ehrlich und Morgenroth für den hämolytischen Immunkörper nachgewiesen haben, besitzen auch die Agglutinine eine sehr complicirte Zusammensetzung; diejenigen Bestandtheile des Bakterienprotoplasmas, welche im inficirten Organismus zur Agglutininbildung führen, setzen sich aus zahlreichen „Agglutininreceptoren" — wie sie Stern (14) im Anschluss an Ehrlich's Theorie genannt hat — zusammen, von denen jeder zur Bildung eines entsprechenden „Einzel-Agglutinins" führen kann. Wie andere biologische Eigenschaften der Organismen, so ist auch der Receptorenapparat der Bakterien gewissen individuellen Schwankungen unterworfen. Andererseits wird auch die Bildung von Agglutininen nicht nur von den vorhandenen Agglutininreceptoren, sondern auch davon abhängen, welche von diesen in dem inficirten Organismus die Möglichkeit der Agglutininbildung finden, oder, wenn wir uns in der Ausdrucksweise an Ehrlich's Theorie anschliessen, ob in diesem Organismus zupassende haptophore Gruppen vorhanden sind. Daraus erklärt sich, dass zwei verschiedene Thierarten, bezüglich der Agglutininbildung auf ein und denselben Mikroorganismus ganz verschieden reagieren können. In dieser Beziehung sind die von Wassermann (33) angestellten Versuche von Interesse. Wassermann fand nämlich, dass nach Infection dreier verschiedenen Arten angehörenden Thiere mit ein- und demselben Colistamm die Sera dieser drei Thiere Agglutinationsvermögen gegenüber dem injicirten Bacillus angenommen hatten, dass aber die Sera sich gegenüber anderen Colistämmen derartig verschieden verhielten, dass das eine Serum diese, das andere jene Colistämme mitagglutinirte. Diese Versuche sprechen für die Richtigkeit der oben entwickelten Anschauung, dass die Agglutinine aus verschiedenen „Einzel-Agglutininen", von denen jedes einer bestimmten Receptorenart des inficirenden Bacillus entspricht, zusammengesetzt sind.

---

[1] Zusatz bei der Correctur. In ihrer soeben erschienenen Arbeit theilen Bruns und Kayser (35) mit, dass sehr hochwerthiges von Prof. Tavel in Bern bezogenes Typhusimmunserum, das den Typhusbacillus noch in 50000 facher Verdünnung agglutinirte, auch den Bacillus Paratyphi A noch in 500 facher Verdünnung beeinflusste.

Die von uns gefundene Thatsache, dass das Serum mancher Typhuskranken Paratyphus A und B etwa gleichmässig mitagglutinirt, dass in anderen Fällen nur Typus A oder nur Typus B mitagglutinirt wird, spricht dafür, dass ebenso wie bei verschiedenen Thierarten auch bei Individuen derselben Gattung derartige Unterschiede bestehen.

Diese Unterschiede lassen sich erklären, wenn man annimmt, dass der Typhusbacillus sowohl mit Paratyphus A als auch Paratyphus B gemeinsame Agglutininreceptoren hat, und dass sowohl in dem Receptorenapparat der Bakterien als auch in der Zusammensetzung derjenigen Zellen, welche im inficirten menschlichen Organismus die Stätte der Agglutininbildung sind, individuelle Schwankungen vorkommen. Hat z. B. ein Typhusbacillenstamm mit dem Paratyphus A wenig oder keine Agglutininreceptoren gemeinsam, so wird das Serum des inficirten Organismus den Paratyphus A nur wenig oder garnicht mitagglutiniren; das gleiche Resultat wird sich aber auch ergeben können, wenn zwar der Typhusstamm mit Paratyphus A gemeinsame Receptoren hat, aber im inficirten Organismus keine Stätte findet, wo diese letzteren Receptoren haften und zur Agglutininbildung führen können.

So weisen unsere Versuche auf individuelle Unterschiede in der Reaction des inficirten Organismus auf die eingedrungenen Infectionserreger hin, Unterschiede, denen wir ja auch im klinischen Krankheitsbilde stets begegnen.

Litteratur-Verzeichniss.

1. Achard et Bensaude, Infections paratyphoidiques. *Soc. méd. des Hôp. de Paris.* 27. Nov. 1896. — Citirt nach Brion, Paratyphus. *Deutsche Klinik am Eingange des XX. Jahrhunderts.* 1903. Bd. II.

2. Widal et Nobécourt, Séroréaction dans une infection à paracolibacilles *Sem. méd.* 1897. p. 285.

3. Gwyn, *Johns Hopk. Hosp. Bull.* 1898. p. 54. — Citirt nach Neufeld, Typhus. *Handbuch der pathogenen Mikroorganismen* von Kolle u. Wassermann.

4. Cushing, *Johns Hopk. Hosp. Bull.* 1900. p. 156. — Citirt nach Neufeld.

5. Schottmüller, Ueber eine das Bild des Typhus bietende Erkrankung, hervorgerufen durch typhusähnliche Bacillen. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1900. S. 511. — Weitere Mittheilungen über mehrere das Bild des Typhus bietende Krankheitsfälle, hervorgerufen durch typhusähnliche Bacillen (Paratyphus). *Diese Zeitschrift.* 1900. Bd. XXXVI. S. 368.

6. Kurth, Eine typhusähnliche durch einen bisher nicht beschriebenen Bacillus (Bac. Bremensis febr. gastr.) bedingte Erkrankung. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1901. Nr. 30 u. 31.

7. Brion u. Kayser, Ueber eine Erkrankung mit dem Befunde eines typhusähnlichen Bacteriums im Blute (Paratyphus). *Münchener med. Wochenschr.* 1902. S. 15.

8. Hünermann, Bakteriologische Befunde bei einer Typhusepidemie. *Diese Zeitschrift.* 1902. Bd. XL.

9. Conradi, v. Drigalski und Jürgens, Ueber eine unter dem Bilde des Typhus verlaufende, durch einen besonderen Erreger bedingte Epidemie. *Ebenda.* 1903. Bd. XLII.

10. de Feyfer und Kayser, Eine Endemie von Paratyphus. *Münchener med. Wochenschrift.* 1902. Nr. 41 u. 42.

11. Sion und Negel, Ueber eine von einem atypischen Colibacillus veranlasste typhusähnliche Hausepidemie hydrischen Ursprunges. *Centralblatt für Bakteriologie.* Bd. XXXII. S. 481, 581, 679.

12. Longcope, Paracolon Infection. *Amer. Journ. of med.* sc. August 1902. — Referat *Centralblatt für innere Medicin.* 1902. S. 1240.

13. Jochmann, Allgemeininfection des Blutes mit Paratyphusbacillen bei einem Scharlachkinde. *Centralblatt für Bakteriologie.* Referate. 1903. Bd. XXXIII.

14. Stern, Ueber den Werth der Agglutination für die Diagnose des Abdominaltyphus. *Berliner klin. Wochenschrift.* 1903.

15. Luksch, Beitrag zur pathologischen Anatomie des Paratyphus. *Centralblatt für Bakteriologie.* 1903. Bd. XXXIV. Nr. 2.

16. Colemann u. Buxton, Paratyphoid Infection. *Amer. Journ. of med.* sc. 1902. — Ref. *Centralblatt für innere Medicin.* 1902. S. 1091.

17. Johnston, Paratyphoid fever; report of 4 cases; analysis of all reporteol cases. *Amer. Journ. of med.* sc. Aug. 1902. — Ref. *Centralbl. f. in. Med.* 1902. S. 1240.

18. Hewlett, Report of a case of paratyph. fever. *Amer. Journ. of med.* sc. August 1902. — Ref. *Ebenda.* 1902. S. 1240.

19. Libmann, Paracolon Infection. *Journal of med. research.* Vol. VIII. Nr. 1. Citirt nach Brion, Paratyphus.

20. Hume, Citirt bei Brion, Paratyphus.

21. Kayser, Ueber den Paratyphus. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1903. Nr. 18.

22. Schmidt, Zur Kenntniss der Paratyphusbacillosen. *Wiener klin. Wochenschrift.* 1902. Nr. 49.

23. Sacquipée, *Annales de l'Institut Pasteur.* 1901. — Citirt nach Müller.

24. Bancel, *Soc. méd. des hôp. de Lyon.* Citirt nach Müller.

25. Nicolle et Trenel, *Annales de l'Institut Pasteur.* 1902.

26. Müller, Ueber die Immunisirung des Typhusbacillus gegen spec. Agglutinine. *Münchener med. Wochenschrift.* 1903. Nr. 2.

27. Hofmann, Zur Frage des Paratyphus. *Hygienische Rundschau.* 1902. Nr. 17

28. Stern, Fehlerquellen der Serodiagnostik. *Berl. klin. Wochenschr.* 1897. Nr. 11.

29. Barsiekow, *Wiener klin. Rundschau.* 1901. Nr. 44. — Cit. nach Neufeld.

30. Conradi und v. Drigalski, Ueber ein Verfahren zum Nachweis der Typhusbacillen. *Diese Zeitschrift.* Bd. XXXIX.

31. de Nobele, Le Sérodiagnostic dans les affect. gastro-intest. d'origine alimentaire. *Extrait des annales de la Soc. de méd. de Gand.* 1901.

32. Castellani, Die Agglutination bei gemischter Infection und die Diagnose der letzteren. *Diese Zeitschrift.* Bd. XL.

33. Wassermann, Ueber Agglutinine und Präcipitine. *Ebenda.* Bd. XLII.

34. Durham, *Journal of experim. Med. New-York.* 15. Jan. 1901. Vol. V. Nr. 4. Citirt nach Ehrlich u. Morgenroth, Ueber Hämolysine. *Berliner klin. Wochenschrift.* 1901. Nr. 21.

35. H. Bruns und H. Kayser, Ueber die Verwerthbarkeit des Agglutinations-Phänomens zur klinischen Diagnose und zur Identificirung von Bakterien der Typhus-Coligruppe (Paratyphus u. s. w.). *Diese Zeitschrift.* 1903. Bd. XLIII.

[Aus der Serumabtheilung im Kiewer bakteriologischen Institut.]
(Direction: Prof. A. D. Pawlowsky.)

Ueber die Serumtherapie des Milzbrandes.[1]

Von

Dr. **A. Jürgelunas**.

Die Serumtherapie, die in der Medicin in den letzten 10 Jahren bereits eine neue Richtung angebahnt und glänzende Resultate bei einigen Ansteckungskrankheiten, besonders bei Diphtheritis, erzielt hat, wird sich in der Zukunft unstreitig als mächtiges Mittel im Kampfe des Menschen gegen die Krankheiten erweisen. Die jetzige Therapie durch Serum ist allerdings noch gänzlich kraftlos gegen eine ganze Reihe sehr ernster Krankheiten; es giebt aber auch bereits jetzt gegen viele Ansteckungskrankheiten Serum, das mehr oder weniger Bedeutung hat. Zur letzten Art von Serum gehört das gegen den Milzbrand. Ich werde mit einigen Worten auf die Art und Weise, mit deren Hülfe man bemüht ist, Unempfänglichkeit bei Thieren hervorzurufen, hinweisen.

Toussaint (1) war der erste, der vorschlug, Unempfänglichkeit bei Thieren durch geschwächte Culturen des Milzbrandbacillus, bei Erwärmung bis 55^0 innerhalb 10 Minuten, hervorzurufen. Pasteur, der auf die Fehlerhaftigkeit dieser Methode hinwies, bearbeitete die Vaccinationsmethode, die bei weitem bessere Resultate gab. Die nächstfolgenden Autoren änderten theils die von Pasteur in Vorschlag gebrachte Art und Weise, theils wandten sie chemische und physikalische Agentien zur Virulenzverminderung des Milzbrandbacillus an, und endlich dient vielen Autoren das Wachsthum und das Leben des Milzbrandbacillus zusammen mit anderen Bakterien als Bedingung ihrer Virulenzverminderung. Als Gegensatz zur Pasteur'schen Vaccine wurde von einigen Autoren Vaccine

---

[1] Diese Mittheilung ist das kurz zusammengefasste Ergebniss der langjährigen und sehr fleissigen Arbeit des Verfassers.

aus todten Milzbrandbacillen in Vorschlag gebracht; so z. B. siedete Klemperer (2) zu diesem Zwecke die Culturen des Milzbrandbacillus. Ausserdem wurden Versuche für Unempfänglichkeit mit sterilisirtem Blute von durch Milzbrand umgekommenen Thieren veranstaltet. Endlich erzielten einige Forscher recht günstige Resultate durch Einführung unter die Haut von Culturen des Milzbrandbacillus zusammen mit anderen Bakterien. So blieben bei Emmerich und Cheyne (3) Kaninchen, die vorher mit Streptokokken, dann aber mit Milzbrandbacillen injicirt wurden, am Leben. Prof. Pawlowsky (4) gelang es, viele Kaninchen vom Tode zu retten, denen zuerst die Cultur von Bacillus anthracis, dann aber andere Bakterien, wie Pneumococcus Friedländer, Staphylococcus und Bacillus pyocyaneus injicirt wurden. Von allen angeführten Verfahrungsarten wurde die Pasteur'sche Behandlungsweise der Vaccination bei Schutzimpfung und zur Hervorrufung von Unempfänglichkeit bei Thieren überall angenommen.

Die erste Arbeit über die Serumtherapie des Milzbrandes gehört Marchoux (5). Der Autor rief Unempfänglichkeit beim Kaninchen und beim Hammel hervor. Er begann mit der Vaccine Nr. 1 und 2 und ging dann zur Einspritzung virulenter Culturen unter die Haut über; er begann mit ganz geringer Menge, die er beständig vergrössernd schliesslich zu sehr grossen Dosen führte. Zur Erhaltung von Serum nahm er Blut von Thieren 15 bis 20 Tage nach der letzten Einspritzung des Giftes. Die ersten Versuche an Kaninchen mit Serum, das von unempfänglichen Kaninchen und Hammeln entnommen war, um die Frage zu erörtern, ob dieses Serum vor dem Milzbrand schützt, erzielten recht günstige Resultate. So wurden zur ersten Reihe von Versuchen vier Kaninchen genommen. Das Kaninchen Nr. 1 erhielt 2 ^{ccm} Serum, Nr. 2 4 ^{ccm}, Nr. 3 6 ^{ccm}, Nr. 4 9 ^{ccm}. Nach 24 Stunden wurde $^1/_3$ ^{ccm} Gift eingespritzt. Die ersten zwei Kaninchen starben 3 Tage nach Empfang des Giftes, das dritte nach 7 Tagen, das vierte aber blieb am Leben. Die Controlkaninchen kamen nach 2 Tagen um. Für die zweite Reihe von Versuchen wurden drei Kaninchen genommen. Kaninchen Nr. 1 erhielt 5 ^{ccm} Serum, Nr. 2 6 ^{ccm}, Nr. 3 8 ^{ccm}. Nach 24 Stunden wurde $^1/_3$ ^{ccm} Gift eingespritzt. Das erste Kaninchen starb nach 6 Tagen, die beiden anderen blieben am Leben. Das Controlkaninchen kam nach 2 Tagen um. Dann stellte Autor Versuche mit Heilung durch Serum an. Von 24 Kaninchen, denen zuerst die Cultur von Bacillus anthracis und gleich darauf Serum eingespritzt wurde, blieben nur sieben am Leben.

Und somit waren die präventiven und therapeutischen Eigenschaften des Serums, das Marchoux erhielt, unbedeutend.

Die zweite Arbeit über diese Frage gehört Sclavo (6). Der Autor rief Unempfänglichkeit beim Hammel hervor. Er begann mit Vaccine

Nr. 1 und 2 und ging dann zur Cultur des Milzbrandbacillus über, indem er die Menge der Cultur beständig vergrösserte. Nach einigen Monaten stellte er Versuche an Kaninchen mit Serum eines schon unempfänglich gemachten Thieres an. Es erwies sich, dass 2 ccm Serum ein Kaninchen vor dem Tode schützte, dem nach 24 Stunden nach Einführung von Serum 1 ccm Bouilloncultur des Bacillus anthracis injicirt war.

Was die therapeutischen Eigenschaften von Serum anbelangt, so gab dasselbe weniger günstige Resultate. Die Mehrzahl der Kaninchen, denen vorerst reine Cultur von Milzbrandbacillen eingeimpft, die dann aber mit Serum kurirt wurden, kamen um, indem der Tod im Vergleich mit den Controlthieren immer ein wenig später eintrat.

In Anbetracht erhaltener Resultate meint der Autor, dass sein Serum viel bessere Resultate bei Anwendung an Menschen und Hausthieren geben müsse, da letztere viel weniger empfänglich für die Milzbrandbacillen seien als Kaninchen. Und in der That führte er späterhin 10 Fälle des Milzbrandes (in Italien) an, in denen er Heilung durch Serum mit günstigem Ausgang erzielte.

Die dritte Arbeit gehört Mendez (7). Der Autor rief Unempfänglichkeit bei Pferden, Maulthieren, Ziegen und Schafen hervor. Gleich den vorerwähnten Forschern begann er mit der Vaccine 1 und 2 Pasteur's, ging dann aber zur Einspritzung des Giftes in beständig sich vergrössernden Dosen über. Das Blut wurde 8 bis 15 Tagen nach der letzten Gifteinspritzung genommen. Mendez entschloss sich, nachdem er von den präventiven und therapeutischen Eigenschaften des Serums überzeugt war, dasselbe auch bei Menschen anzuwenden, die an Milzbrand erkrankt waren. Später führte er 25 Fälle des Milzbrandes an, bei denen er mit Erfolg Heilung durch Serum erzielte.

Wir haben noch eine Arbeit von Sobernheim (8), in der er anführt, dass das Serum von gegen den Milzbrand immunisirten Thieren keine Heilerfolge hat, sondern nur ihren Tod im Vergleich mit den Controlthieren verschiebt.

Endlich erzielten Pane und Trapani (9) einige Resultate mit Kaninchen, bei denen Unempfänglichkeit durch virulente Culturen von Bacillus anthracis und durch Mischung und Abschwächung der letzteren mit Pneumococcus salivae hervorgerufen wurde.

Aus dem Gesagten ist klar zu ersehen, dass die Serumtherapie des Milzbrandes, die nach einigen günstigen, nach anderen Forschern ungünstige Resultate giebt, als eine noch lange nicht gelöste Frage anzusehen ist, um so mehr, da über dieselbe nur 3 bis 4 Arbeiten vorhanden sind; deshalb habe ich mich auf Anregung von meinem hochgeehrten Lehrer, dem Prof. A. D. Pawlowsky, mit dieser Frage beschäftigt.

Im Jahre 1899 wurden für Hervorrufung von Unempfänglichkeit eine Ziege und ein Schaf genommen. Indem ich den Thieren unter die Haut zuerst die erste Vaccine, nach 2 Wochen aber die zweite Vaccine einführte, spritzte ich ihnen nachdem eine 2 tägige Bouilloncultur des Bacillus anthracis ein; ich begann mit ganz geringen Mengen geschwächter Cultur, die ich beständig erhöhte und deren Virulenz ich vergrösserte. Die Zeit zwischen den einzelnen Einspritzungen des Giftes betrug 2 bis 3 Wochen. Ein Jahr nach Hervorrufung von Unempfänglichkeit wurden die ersten Versuche an Meerschweinchen gemacht, mit dem Serum, das man von diesen Thieren erhalten hatte. Die Ziege und das Schaf erhielten in dieser Zeit die letzten einmaligen Dosen Giftes von 10 ccm 2 tägiger Bouilloncultur des Bacillus anthracis.

Vier Meerschweinchen wurde am Bauche eine Serummenge eingespritzt, die $^1/_{100}$ Gewicht des Thieres gleichkam. Nach 24 Stunden wurde das Gift zwei Meerschweinchen in Menge 1·3 ccm und zwei anderen 4·3 ccm eingespritzt. Die ersten zwei kamen nach 4, die beiden anderen nach 3 Tagen um. Das Controlmeerschweinchen, das 0·1 ccm erhielt, kam nach 2 Tagen um.

Nach 3 Monaten wurde eine andere Reihe von Versuchen an Meerschweinchen mit Serum derselben Thiere veranstaltet. Ziege und Schaf erhielten in dieser Zeit eine einmalige Menge Gift von 20 ccm. Vier Meerschweinchen wurde eine Serumdosis eingespritzt, die $^1/_{100}$ Gewicht des Thieres gleichkam. Nach 24 Stunden wurde das Gift in folgenden Mengen eingeführt: Dem Meerschweinchen Nr. 1 0·4 ccm; Nr. 2 0·3 ccm; Nr. 3 0·2 ccm; Nr. 4 0·1 ccm.

Die Meerschweinchen Nr. 1 und Nr. 2 kamen 4 Tage nach Einspritzung des Giftes um. Die Meerschweinchen Nr. 3 und Nr. 4 blieben am Leben. Das Controlmeerschweinchen, das 0·1 ccm erhielt, kam nach 48 Stunden um. Durch verstärkte Uebertragungen (Passages) gelang es die Virulenz der Cultur des Bacillus anthracis zu sehr hohem Grade zu führen. Die tödtliche Menge für das Meerschweinchen betrug $^1/_{1000000000}$ ccm.

Nach $1^1/_2$ Jahren seit Hervorrufung von Unempfänglichkeit wurde eine neue Reihe von Versuchen mit Serum derselben Thiere angestellt. In dieser Zeit erhielten unsere immunisirten Thiere: Ziege und Schaf eine einmalige Dosis von 45 ccm 2 tägiger Bouilloncultur des Bacillus anthracis. Drei Meerschweinchen wurde Serum eingespritzt, gleich an $^1/_{100}$ an Gewicht des Thieres. Nach 24 Stunden wurde Meerschweinchen Nr. 1 Gift $^1/_{10000}$ ccm, Nr. 2 und Nr. 3 $^1/_{100000000}$ ccm eingespritzt.

Das Meerschweinchen Nr. 1 kam 4 Tage nach Einführung des Giftes um. Die Meerschweinchen Nr. 2 und Nr. 3 blieben am Leben. Das Controlmeerschweinchen, das $^1/_{100000000}$ ccm Gift erhielt, kam nach 48 Stunden um.

Die letzte Reihe von Versuchen wurde an Meerschweinchen mit demselben Serum ausgeführt, als die immunisirten Thiere Dosen Gift von 80 ^{ccm} erhielten. Vier Meerschweinchen wurde Serum unter die Haut gespritzt an Gewicht $^1/_{100}$ des Thieres. Nach 24 Stunden wurde dem Meerschweinchen Nr. 1 $^1/_{10000}$ ^{ccm}, Nr. 2 $^1/_{1000000}$ ^{ccm}, Nr. 3 $^1/_{100000000}$ ^{ccm}, und Nr. 4 $^1/_{10000000000}$ ^{ccm} Gift eingespritzt. Das erste Meerschweinchen kam nach 3 Tagen um, die drei übrigen blieben am Leben. Das Controlmeerschweinchen kam nach 2 Tagen um.

Im Ganzen wurden zehn Reihen von Versuchen veranstaltet; hier sind die am meisten ins Auge fallenden aufgeführt. Mich auf die erhaltenen Resultate stützend, komme ich zur Folgerung, dass das Serum der Thiere, bei denen Unempfänglichkeit hervorgerufen wird, präventive Eigenschaften besitzt. Was die Therapie anbelangt, habe ich eine Reihe von Versuchen an Meerschweinchen angestellt, wobei es sich erwies, dass bei Einspritzung unter die Haut von Serum und Gift zu gleicher Zeit, oder zuerst Gift und nach 2 bis 4 Stunden Serum, ein Theil der Thiere am Leben blieb, ein Theil umkam. Wenn man vorerst Gift, nach 24 Stunden aber, als schon allgemeines Oedem sichtbar ist, Serum einspritzt, so kommen alle Thiere um. Um mich zu überzeugen, ob nicht die Meerschweinchen unempfänglich werden, die nach Einführung von Cultur des Bacillus anthracis am Leben geblieben waren, wurde am 18. Tage allen drei am Leben gebliebenen Meerschweinchen aus der letzten Reihe von Versuchen zum zweiten Mal dieselbe Dosis Gift eingespritzt; alle kamen um. Ich notire noch hier, die interessante Erscheinung und zwar das Wachsthum des Bacillus anthracis auf dem Serum unempfänglich gemachter Thiere nicht aus dem Auge zu lassen. Wenn man die gleichen Mengen reiner Cultur des Bacillus anthracis auf das Serum und auf Bouillon überträgt und die Reagensröhren in den Thermostat stellt, so bemerkt man sowohl makroskopisch und mikroskopisch einen grossen Unterschied.

Ganz abgesehen davon, dass der Milzbrandbacillus im Serum der unempfänglich gemachten Thiere wächst, hat man hier eine viel üppigere Cultur, als in Bouillon. Nach 24 Stunden stellt sich im Serum die Cultur des Milzbrandbacillus in Gestalt gehäufter und breiter Flocken dar, das Serum selbst wird trübe; dagegen bemerkt man in der Bouillon nur hier und da zarte, dünne, faserige Häufungen und die Bouillon bleibt klar. Wenn man eine eintägige Cultur aus Serum und aus Bouillon färbt, so bemerkt man unter dem Mikroskop auch einen grossen Unterschied: im ersten Falle sieht man hauptsächlich lange, dicke Fäden; die Gliederung der Fäden der Milzbrandbacillen ist sehr gering ausgeprägt; die Stäbchen erscheinen dick und geschwollen mit ein wenig ungleichen Rändern; einzelne Stäbchen bemerkt man fast gar nicht; inmitten dieses Bildes

trifft man zuweilen normale Stäbchen an; dagegen trifft man im zweiten Falle in Bouillon die Milzbrandbacillen entweder als einzelne, oder in Form kurzer aus 2—3—4 Stäbchen bestehenden Fäden. Wenn man die Cultur des Milzbrandbacillus, die im Serum unempfänglich gemachter Thiere aufgewachsen ist, in die Bouillen überträgt, so erhält man hier eine Cultur vollständig normaler Milzbrandbacillen. Unwillkürlich entsteht die Frage, worin eigentlich das Wesen der präventiven Eigenschaften des Serums besteht, wenn letzteres als Nährboden erscheint, die so eigenthümlich den Wuchs der Milzbrandbacillen verändert.

Die Antwort auf diese Frage finden wir bis zu einem gewissen Grade in einer Reihe neuer Forschungen, die in den letzten 3 Jahren gemacht wurden und die zum Hauptstudium das Zellengift haben. Die Arbeiten von Bordet (10), Ehrlich (11), Morgenroth (12), Metschnikoff (13) u. A. brachten einiges Licht sowohl auf den Bestand, als auch auf den Mechanismus der Wirkung des Serums bakterischer und nicht bakterischer d. h. antitoxischen Entstehung. Die Untersuchungen dieser Forscher beweisen, dass die Cythotoxinen des Serums aus zwei verschiedenen Stoffen bestehen, die man Cythas und Phylocythas nach Metschnikoff nennt, oder nach Ehrlich als Complement und Zwischenkörper, Amboceptor, wobei das Phylocythas das Cythas überwiegt. Da die Activität des Serums durch das Miteinanderwirken dieser beiden Stoffe bedingt ist, so muss ihre zerstörende Wirkung auf lebende Bakterien durch Vertilgung oder Abfallen eines dieser Stoffe aufhören. Hierbei wird auch das Wachsthum des Milzbrandbacillus im Serum von Thieren, bei denen Unempfänglichkeit gegen den Milzbrand hervorgerufen ist, erklärlich. Man muss bedenken, dass die in's Serum übertragenen Milzbrandbacillen anfangs ihrer zerstörenden Wirkung ausgesetzt sind, kaum aber ist das Cythas entstanden, und die nicht zerstörenden Stäbchen wachsen und verbreiten sich. Die präventive Eigenschaft des Serums muss man wahrscheinlich dadurch erklären, dass letzteres in den Organismus des Thieres geführt, sich mit irgend einem neuen Stoffe vereinigt, Dank dessen es eine stärkere bakterieide und antitoxische Wirkung bekommt und somit alle Milzbrandbacillen auflöst und zerstört. Das Entstehen dieses neuen Stoffes schreibt man den Leukocyten zu, die, wie die Erforschungen von Metschnikoff (14), Sawtschenko (15), Tarasewitsch 16), London (17), Gengou (18), u. A. zeigen, sich als Hauptquelle der Entstehung des Cythas erweisen.

Um das Schicksal der Bakterien zu verfolgen, machte ich histologische Schnitte aus dem Unterhautgewebe eines Meerschweinchens, das zu gleicher Zeit auch Serum und Gift erhielt und das nach 24 Stunden chloroformirt wurde, wie auch aus dem Unterhautgewebe eines Meerschweinchens, das an Milzbrand umgekommen war, aber ohne Serum. Im ersten Falle er-

weisen sich die Stäbchen als ein wenig dünner im Vergleich zu den normalen, haben eine nicht ganz richtige Form und liegen in den zwischen den Zellen gelegenen Räumen; der mittlere Theil ist bei der Mehrzahl der Stäbchen gänzlich ungefärbt, an den Rändern sind sie dagegen gut gefärbt; die Stäbchen trifft man in sehr geringer Menge an und dabei an Stellen von Anhäufung von Leukocyten. Im zweiten Falle wurde eine Menge gut gefärbter frei liegenden Stäbchen beobachtet, wobei viel weniger Leukocyten waren, als im ersten Falle. In den Deckglaspräparaten, die nach 24 Stunden aus der mit Serum und Gift zu gleicher Zeit eingespritzten Stelle bereitet wurden, beobachtete man scharfe morphologische Veränderungen der Milzbrandbacillen.

Zum Schluss glaube ich, nachdem ich mich von präventiven und therapeutischen Eigenschaften des Serums überzeugt, dass ich das Recht habe, dasselbe auch zum selben Zwecke beim Menschen zu verwenden.

Litteratur-Verzeichniss.

1 bis 4. *Diese Zeitschrift*. 1897. Bd. XXV. Nach Melnikow-Raswedenkow

5. *Annales de l'Institut Pasteur*. 1895. Nr. 11.

6. *Centralblatt für Bakteriologie*. 1895. Bd. XVIII. Nr. 24.

7. *Ebenda*. 1899. Bd. XXVI.

8. *Diese Zeitschrift*. 1897. Bd. XXV.

9. *Rivista clinica et therapeutica*. 1897. Nr. 3.

10 bis 17. *Russisches Archiv f. Pathol., klin. Medic. u. Bakteriol.* 1901. Nr. 2

18. *Annales de l'Institut Pasteur*. 1901. Nr. 2.

[Aus dem Zoologischen Institut (Prof. Studer) und dem Institut zur Erforschung der Infectionskrankheiten (Prof. Tavel) Bern.]

Die Seuche unter den Agoni des Lago di Lugano.

(Colibacillosis Alosae fintae.)

Von

Otto E. Vogel,
Thierarzt aus Kreuznach (Rheinprovinz).

Ende Mai 1902 sandte das Inspettorato forestale del cantone Ticino in Bellinzona durch Vermittelung des Ober-Forstinspectorats in Bern Hrn. Prof. Dr. Th. Studer zwei todte Agoni ein mit der Angabe, dieselben seien an einer unter den Agoni des Lago di Lugano wüthenden Seuche zu Grunde gegangen. Die Behörde bat um Untersuchung der Cadaver zwecks Feststellung der Natur der Krankheit.

Das Material wurde mir von Hrn. Prof. Dr. Studer freundlichst zur Bearbeitung überwiesen.

Es sei mir gestattet, einige zoologische Angaben über die von der Epizootie heimgesuchte Fischspecies vorauszuschicken:

Die Alosa finta Cuv., die nächste Verwandte der Alosa vulgaris, des Maifisches, gehört zur Familie der Clupeidae. Die Alosa umfasst drei Subspecies nach Fatio[1]: Die Cheppia (42 bis 50 ^{cm} lang), die Agone (18 bis 26 ^{cm} lang; 0·75 ^{kg} schwer) und die Antesine (16 bis 18 ^{cm} lang).

Die Alosen steigen im Frühjahr vom Adriatischen Meer in den Po und seine Zuflüsse hinauf. Dabei kommt die Cheppia nur selten bis in die höher gelegenen tessinischen Seeen, sondern laicht im Po selbst und

---

[1] Faune des vertébrés de la Suisse. T. V. *Histoire naturelle des poissons.* II. partie. p. 40.

seinen Hauptnebenflüssen. So kommt sie in grosser Menge durch den Tessin in den Lago Maggiore bis zur Schleuse von Villoresi, laicht im Tessin und der Maggia im Juni und Juli und kehrt im August alsbald in's Meer zurück, weil sie das Süsswasser nicht liebt.

Die Agoni dagegen halten sich viel mehr ausserhalb des Meeres auf; im Lago Maggiore und Lago di Lugano nehmen sie sogar ständigen Aufenthalt, so dass man sie während des ganzen Jahres hier antrifft und besonders im Winter in grosser Menge fängt. Sie laichen Ende Mai und im Juni in diesen beiden Seeen selbst; die verhältnissmässig kleinen, $1^1/_2$ mm dicken Eier werden in beträchtlicher Zahl abgesetzt.

Die Agoni der lombardischen und tessinischen Seeen hält Fatio für eine durch Gewöhnung an das Süsswasser[1] mehr oder weniger modificirte Form der Cheppie des Adriatischen Meeres und bezeichnet sie demgemäss als Alosa finta „varietas lacustris“.

Die Alosen ernähren sich von Würmern, Larven, verschiedenen Insecten u. s. w., die grösseren Individuen machen sich auch gern über den Laich und die junge Brut anderer Fische her, selbst an Erwachsene anderer Gattungen geringer Grösse.

Die Epizootie.

Die Angaben über Beginn und Dauer der Epizootie unter den Agoni lauten verschieden.

Dr. Vinassa[2], Director des „Laboratorio Cantonale d'Igiene“ in Lugano schreibt:

„Seit Beginn verflossenen Winters wurde an der Oberfläche unseres Sees eine grosse Zahl sterbender und todter Agoni (alosa v. lacustris) beobachtet, die bis Mitte März immer mehr wuchs; um diese Zeit belief sich die Zahl der auf den verschiedenen Theilen des Sees umherschwimmenden Agoni auf Hunderte. Früher waren schon oft Seuchen unter den Agoni zu verzeichnen, z. B. 1889 bis 1892 und 1894, niemals aber in solcher Ausdehnung wie in diesem Jahre.“

Die durch Hrn. Canton-Forstinspector Merz in Bellinzona bei Fischern in Caslano bei Ponte Tresa gütigst eingezogenen Erkundigungen hatten folgendes Resultat:

„Die Seuche begann im Februar und dauerte bis Ende März.

Sie hatte südlich der Melide-Brücke (s. Karte) gegen Morcote zu (1) ihren Anfang genommen und verbreitete sich südlich bis Porto Ceresio

[1] A. a. O. p. III, LX.

[2] *La moria degli Agoni nel Ceresio.* Flugblatt.

und Riva St. Vitale hinab (2) und dann nördlich gegen Lugano hin (3), befiel dann den Seearm von Porlezza (4) und zuletzt den Golf von Agno (5) und den von Ponte Tresa (6). Hier begann die Seuche Anfang März und dauerte 3 Wochen.

Im Winter 1866 soll dieselbe Seuche im Luganersee noch viel heftiger geherrscht haben.

Im Verlauf der Seuche constatirte man bei den erkrankten Agoni einen starken Blutandrang nach dem Kopf. Tagsüber sah man die Fische auf dem Rücken umherschwimmen, dann lagen sie sterbend an einer Stelle und sanken schliesslich todt auf den Grund.

In den frühen Morgenstunden und in kalten Nächten machte sich angeblich eine grössere Sterblichkeit bemerkbar als sonst. Dieselbe erreichte ihren Höhepunkt, als die in den See mündenden Flüsse trüb wurden

Die gestorbenen Agoni, die man aus dem Wasser holte, sahen aus wie frisch getödtete; es trat aber, falls man sie nicht sofort kochte, schon nach 1 bis 2 Stunden eine Fäulniss des Kopfes ein, während sich gesunde getödtete Agoni 7 bis 8 Stunden in frischem Zustande erhalten.



Fig. 1.

Schliesslich sei noch erwähnt, dass in der Tresa, in der Bucht von Ponte-Tresa und im Engpass von Lavena 4 Wochen früher über 15000 Barben, sowie einige Schleien und Barsche verendet waren.“

Hygienische und ökonomische Folgen der Epizootie.

Fälle von Erkrankung bei Mensch oder Thier in Folge Genusses von an der Seuche erkrankten oder gestorbenen Agoni: Ichthyosismus sind nicht bekannt geworden. Vinassa hielt es für mehr als zweifelhaft, dass die Agoni in gekochtem Zustand schädlich sein könnten, empfahl jedoch, keine zu essen. In der That versichert eine Familie B. in Caslano, über 20 kg kranker Agoni gekocht und gegessen zu haben, ohne irgend welche üble Folgen; die Köpfe der Agoni jedoch, die bei den gesunden Fischen

sehr schmackhaft sind, seien wegen ihres widerlichen Geruches und Geschmackes ungeniessbar gewesen. Man warf sie daher den Hühnern als Futter vor, ohne dass auch bei einem von diesen Krankheitserscheinungen eingetreten seien.

Während also schlimme hygienische Folgen bei der Seuche nicht zu verzeichnen waren, waren die ökonomischen um so bedeutender.

Vinassa schreibt zwar: „In ökonomischer Hinsicht kann die Seuche keine Consequenzen haben, weil die Vermehrung der Agoni eine derartige ist, dass, so viele ihrer auch sterben, sich niemals eine Verminderung bei ihnen bemerkbar machen wird, welche, wie es scheint, von einigen Fischereigesetzen, die in ihrem Uebereifer viel fehlen, befürchtet wird“, allein dieser Hinweis kann sich nur auf die Zukunft des Bestandes an Agoni beziehen. Der momentan durch die Sterblichkeit verursachte Schaden war ein ganz beträchtlicher, wie aus folgenden Ziffern hervorgeht.

Es starben an der Seuche nicht weniger als eine Million Agoni im Werthe von ungefähr 60000 Franken. Dabei ist noch der Umstand in Betracht zu ziehen, dass die Agoni in grösserer Anzahl im Lago di Lugano vorhanden sind als irgend eine andere Fischart, und dass der Fang gerade dieser Fische die Hälfte des Einkommens der Fischer ausmacht. So erlitten allein in der Gemeinde Brusinpiano die Fischer einen Verlust von etwa 5000 Franken.

Der Fang der Alosen in den tessinischen Seeen ist so fruchtbar, dass ein glücklicher Fischer ein Mal an einem Tage 60 bis 70 kg Agoni fing, ein anderer Nachts in der Laichzeit auf dem flachen Ufer mit den Händen eine Beute von 40 kg machte.

Das Fleisch der Alosen wird um so mehr geschätzt, je jünger sie sind und je länger sie im süssen Wasser verweilt haben. Von den weniger guten Cheppie ist das Kilo 40 bis 55 Centimes werth; sie dienen getrocknet oder gesalzen der weniger bemittelten Bevölkerung zur Nahrung. Die viel besseren Agoni dagegen werden mit 60 Cent. bis 1 Fr. pro Kilo bezahlt; die Antesini endlich, welche am schmackhaftesten sind, können auf den Tessiner Märkten einen Preis bis zu 1,50 Fr. pro Kilo haben.

Die verschiedenen Ansichten über die Aetiologie des Agonisterbens.

Von den verschiedenen Ansichten, welche über die der Epizootie zu Grunde liegenden ätiologischen Factoren geltend gemacht wurden, giebt uns Vinassa folgendes Bild:

„Die ortsansässigen Fischer schreiben die Seuche einer ganzen Anzahl von Ursachen zu, eine weniger wahrscheinlich als die andere (Veränderung

der Temperatur des Wassers, Mangel an Nahrung, Alter der Fische u. s. w.), und einige cantonale Blätter beten das gleich nach.

Das Studium der Fischkrankheiten bereitet grosse Schwierigkeiten, selbst Specialgelehrten, welche ohne reichliches Material und lange und wiederholte Beobachtung der Fische am Ort, wo die Seuche wüthet, keine bestimmten Urtheile abzugeben wagen. Seit einigen Tagen untersuchen mehrere Specialgelehrte frisch gestorbene Agoni von Ceresio. Ich lasse deren vorläufige Gutachten hier folgen (und behalte mir vor, eventuelle definitive zu veröffentlichen); dieselben zeigen am besten, wie schwer es ist, in solchen Fällen zu einem bestimmten Urtheil zu gelangen, dienen aber als Beitrag zur Kenntniss unserer Fischfauna.

Prof. Dr. Studer vom Museum in Bern, welcher die vom Dipartimento Cantonale di Agricoltura zugestellten Agoni untersucht hat, antwortet, er habe eine acute intensive Entzündung aller Organe und speciell des Darmes festgestellt; er habe bei der mikroskopischen Untersuchung des Blutes zahlreiche runde Körperchen gefunden, theils in Haufen, theils frei; deshalb habe er dem Institut für Infectionskrankheiten einen Fisch zur bakteriologischen Untersuchung überwiesen, weil er Verdacht hege, es handele sich um eine Form des Typhus, welcher manchmal epidemischen Charakter annehme.

Die Professoren Dr. Hofer und Hehn von der Kgl. Bayer. Biologischen Versuchsstation für Fischerei in München haben eine ganze Anzahl Alosen untersucht, ohne zu einem sicheren Resultat kommen zu können. Es schien ihnen, dass es sich um eine Myxosporidieninfection der Nieren handle; und sie bemerken, dass diese Myxosporidien gleichwie die verschiedenen Pilze, welche die untersuchten Fische theilweise bedeckten, die einzigen Arten seien, die gerne schwache und kranke Fische befallen.

Prof. G. P. Piana von der R. Scuola Superiore di Medicina veterinaria di Milano, wohlbekannt durch seine Studien über die Krankheit der Perciden des Lago di Varese, stellte bei den untersuchten Agoni eine starke körnig-fettige Degeneration der Muskelfasern in wohlbegrenzten Theilen der Musculatur fest; er glaubt, es handele sich um eine dem Typhus analoge Infection, fügt aber hinzu, dass es hier zum Beweise erforderlich sei, an zu dem Zweck in krankem Zustand getödteten Fischen Nachforschungen anzustellen und zu versuchen, aus solchen Cadavern Culturen von Mikroben zu züchten und die Virulenz der isolierten Mikroben an gesunden Fischen zu erproben.

Er fügt hinzu (und das beobachtete auch Ch. Mottaz vom Museum in Genf), dass es auch Fischsterben giebt, die durch blosse chemische Verunreinigung des Wassers entstehen.[1]

[1] Es war der Verdacht ausgesprochen worden, die Agoni seien einer Vergiftung durch Kupfervitriol erlegen.

Schliesslich wurde noch eine Hypothese aufgestellt, nach der man unsere Agoni als katarrhalisch erkrankt ansieht.“

Bei einer Prüfung der verschiedenen Hypothesen und Gutachten auf ihren Werth dürfen wir wohl die populären Ansichten über die Ursache des Agonisterbens von vornherein aus der Betrachtung ausschliessen.

Die Annahme, welcher Mottaz zuneigt, dass es sich um eine Fischvergiftung in Folge anorganischer Verunreinigung des Wassers handle, ist ganz hinfällig; denn

1. um den ganzen Luganersee, der 248 qkm Oberfläche und eine Tiefe bis 280 m besitzt[1], zu vergiften, ist auch vom stärksten Gift eine riesige Menge nöthig, deren Herkunft nicht lange hätte verborgen bleiben können.

2. hätte man dann das Gift bei der Analyse des Wassers gefunden, da es für die ganze Dauer des Sterbens und im ganzen Verbreitungsbezirk desselben in hinreichender Concentration vorhanden sein musste, um eine schädliche Wirkung auszuüben.

3. ist es ganz unwahrscheinlich, dass es einen Stoff giebt, der nur auf Agoni so verheerend wirkte und nicht auch auf andere Fische, die sich seiner Einwirkung kaum hätten entziehen können.[2]

Die Nebenbefunde von Hofer und Hehn sind für die Aetiologie der Seuche belanglos.

Ein in dieser Hinsicht befriedigendes Resultat hatte nur die Untersuchung Studer's, durch welche Piana's Hypothese eine Bestätigung findet.

Pathologisch-anatomisches.

Der Bericht Studer's an das Dipartimento Agricoltura e Forestale, welcher in der „Neptunia“, Rivista Italiana di Pesca ed Aquicultura Volume XVIII Nr. 15 veröffentlicht ist, hat in der Uebersetzung folgenden Wortlaut:

„Die Fische waren gut verpackt in Nesselblätter, völlig frisch und ohne Fäulnissspuren. Bei der äusserlichen Beobachtung ergaben sich keine bemerkbaren Veränderungen; nur die Umgebung der After- und Geschlechtsöffnung war stark geröthet und von entzündlicher Farbe; gleicher Weise machte sich eine starke Röthung an der Spitze der Rückenflosse bemerkbar. Die Kiemen waren blass und blutleer, jedoch weder mit Schleim bedeckt, noch mit Schlamm beschmutzt. Parasiten fehlten vollständig.

---

[1] „Schweiz“. Schmidt's *Reisebücher.*

[2] Vgl. Hofer, Ueber die Mittel und Wege zum Nachweis von Fischwasserverunreinigung durch Industrie- und Städteabwässer. *Allgemeine Fischerei-Zeitung.* 1901. Bd. XVI. S. 419.

Nach Eröffnung der Bauchhöhle fand ich die ganze Serosa, wie auch die noch schlecht entwickelten Ovarien und besonders den Darm dunkelroth gefärbt; letzteren in seiner ganzen Länge, speciell in der Pylorusgegend; ebenso wie gesagt seine Schleimhaut im Innern. Die Leber war weich, hellroth und leicht zerreisslich, und die Milz am Rand von dunkelblauer Farbe. Die Herzwand war ungewöhnlich schlaff und die Vorkammer mit dunklem Blut gefüllt; alles dies Zeichen einer inneren, acuten und heftigen Entzündung der Serosa und Organe, besonders des Darmes. Parasiten fanden sich keine im Darm.

Die Krankheit muss einen sehr acuten Verlauf gehabt haben, insofern als der Magen noch von stark angegriffenen Resten von Mücken und Larven von Fliegen und Daphnien (Wasserflöhen) erfüllt war; ein Beweis dafür, dass vor kurzer Zeit noch Fresslust vorhanden war.

Die mikroskopische Untersuchung des Blutes ergab die Anwesenheit zahlreicher kleiner, runder Körperchen mit körnigem Inhalt von beinahe der Dicke eines Blutkörperchens, aber viel stärkerer Lichtbrechung: Mikrokokken. Dieselben fanden sich theils in grossen Haufen gruppirt, theils lagen sie frei im Blutplasma, theils im Innern der Blutkörperchen, von denen zahlreiche in eigenartiger Weise umgestaltet waren.

In Folge dieses Befundes überwies ich ein Exemplar der Fische dem Institut für Infectionskrankheiten, Prof. Tavel und Dr. Krumbein mit der Bitte, die bakteriologische Untersuchung vorzunehmen. Soweit scheint es sich um eine Form des Fischtyphus zu handeln, der bisweilen epidemischen Charakter annimmt.

Eine ähnliche Erkrankung entvölkerte vor 2 Jahren einen Bach bei Münsingen, in welchem Forellen lebten."

Ich füge hinzu, dass im Jahre 1868 Forel und du Plessis[1] einen „Typhus des Perches" im Lac Léman und Canestrini[2] 1892 unter den Aalen des Thales von Comacchio, ebenso Senneboghen[3] unter denen Italiens, Dalmatiens und der Herzegowina einen „tifo esantematico contaggioso" beschrieben; während erstere Seuche bakteriologisch nicht näher erforscht wurde (1868!), wurde bei letzteren der von Canestrini so benannte „Bacillus anguillarum" entdeckt.

---

[1] Étude sur le typhus des perches. *Extrait du Bulletin de la Société médicale de la Suisse romande.* 1868.

[2] La malattia dominante delle anguille. *Estratto dagli atti del R. Instituto Veneto di scienze, lettere ed arti.* 1892/93. — Baumgarten's *Jahresberichte üb. die pathogenen Mikroorganismen.*

[3] Sulla „Malattia" delle Anguille. Neptunia. *Rivista Italiana di Pesca ed Aquicultura.* 1902. p. 135.

Der pathologisch-anatomische Befund bei der Münsinger Forellenseuche war nach Aufzeichnungen des Hrn. Prof. Dr. Studer folgender:

Leib aufgetrieben; Kiemen grau mit zähem Schleim bedeckt, in diesem stabförmige Bacillen mit Eigenbewegung. Im Maul die Kiemenspalten verstopfend ein feiner Schlamm aus anorganischem Detritus ohne Quarztheilchen mit sehr zahlreichen verschiedenartigen Diatomeen, ausgelaugten Zellhäuten von einzelligen Algen u. s. w. Darm im Duodenaltheil von der Gegend der Appendices pyloricae ab stark geröthet, ebenso der tiefere Theil des Ileum; in diesem zahlreiche Echinorhynchus. Milz relativ sehr gross. Typhöse Erscheinungen.

Bei dem „Typhus des Perches" fanden Forel und du Plessis folgende anatomische Läsionen: Hämorrhagieen an Lippen und Geruchsgruben, sowie in der Iris; circumscripte fettige Degeneration der Musculatur; biliöse Infiltration der Bauchmuskeln und des Duodenum; Enteritis catarrhalis; hämorrhagischer Milztumor; Ecchymosen in der Wand der Schwimmblase; mangelnde Blutgerinnung; Poikilocytose; meningeale Hyperämie.

Die Verfasser weisen fast auf jeder Seite auf die Analogieen der Epizootie mit dem Typhus der Menschen hin; doch darauf werde ich später noch zu sprechen kommen.

In allen Organen fanden sich in grosser Menge Bacillen von 4 bis 6 μ Länge und 0·5 μ Breite mit abgerundeten Enden, die häufig als Doppelstäbchen auftraten.

Bakteriologisches.

Ausser dem oben genannten Bacillus anguillarum Canestrini wurden auch noch bei anderen, jedoch nicht als „typhös" charakterisirten Fischkrankheiten Bacillen als Erreger isolirt. Theils waren es schon bekannte Schizomyceten, theils neue für die betreffende Erkrankung specifische.

In erstere Rubrik gehören:

Bacterium vulgare [1], Bacillus pyocyaneus [2], Staphylococcus pyogenes aureus [3] (und Bacillus fluorescens liquefaciens). [4]

---

[1] Wyss, Ueber eine Fischseuche durch Bacterium vulgare. *Diese Zeitschrift.* Bd. XVII. S. 143.

[2] Ostertag, *Handbuch der Fleischbeschau.* 1902. 4. Aufl. — Charrin, L'infection chez les poissons. *Comptes rendus de la société de biologie.* 1893.

[3] Epidémie chez les goujons. *Ebenda.*

[4] Kiss von Zilah, Ueber den schädlichen Einfluss von Mikroorganismen auf die künstliche Forellenzucht. *Oesterr. Monatsschrift für Thierheilkunde.* 1897. Hft. 10.

Von specifischen Fischbacillen kennen wir:

Den (nach Flügge dem Bacillus hydrophilus fuscus und Bacillus ranicida sehr ähnlichen [1]) Bacillus piscicidus agilis [2], Bacillus tuberculosis piscium [3]; Bacterium salmonicida [4], nach Flügge (a. a. O. S. 322) zur Gruppe der Wasserbacillen gehörend; Bacillus der ulcerativen Septicämie des Carassius auratus [5]; Bacillus von Fischel und Enoch [6], dessen pathogenetische Bedeutung Baumgarten aber bezweifelt; L. Pfeiffer's Bacillus [7] und de Giaxas Bacillus.[8]

Ausserdem wurden aus todten Fischen, meist nachdem sie die Veranlassung zu einer Fischvergiftung geworden waren, folgende Spaltpilze isolirt:

Fast die ganze Gruppe der phosphorescirenden Bacillen; Mikrococcus prodigiosus [9] [11], Bacillus ruber Sardinae [10], Bacillus Schmidt-Mülheim [11], Bonnets [12] Pigmentbakterien auf Eiern von Corregonus Wartmanni; Arustammoffs [13] vier verschiedene Mikroben aus Lachs (Salmo salar), Sswerjuga (Acipenser stellatus), Hausen (Acipenser huso) und Stör (Acipenser sturio).

Van Ermenghem [11] folgert aus den übereinstimmenden Krankheitserscheinungen beim Menschen, dass die häufigste Form des Ichthyosismus

---

[1] Flügge, *Die Mikroorganismen.* 1896. 3. Aufl. S. 321.

[2] Sieber, Zur Frage nach dem Fischgifte, Bacillus piscicidus agilis, krankheitserregender Schmarotzer der Fische. *Gazeta lekarska.* 1895. Nr. 16 u. 17. — *Centralblatt für Bakteriologie.* Bd. XXVII. S. 888.

[3] Ledoux-Lebard, Bacillus tuberculosis piscium. *Annales de l'Inst. Pasteur* 1900.

[4] Emmerich und Weibel, Ueber eine durch Bakterien erzeugte Seuche unter den Forellen. *Archiv für Hygiene.* 1894. Bd. XXI. S. 1.

Hofer, Zur Entstehung der Furunkulose. *Allgemeine Fischerei-Zeitung.* 1901. Bd. XVI. S. 291.

[5] Ceresole, Ein neuer Bacillus als Epidemieerreger beim Carassius auratus der Aquarien. *Centralblatt für Bakteriologie.* Bd. XXVIII. S. 305.

[6] Fischel u. Enoch, Beitrag zur Lehre von den Fischgiften. Baumgarten's *Jahresberichte über die pathogenen Mikroorganismen.* 1902. Bd. VIII.

[7] Ostertag, a. a. O.

[8] de Giaxa, Ueber das Verhalten einiger pathogener Mikroorganismen im Meerwasser. *Diese Zeitschrift.* Bd. VI.

[9] Klein, Rothfärbung der Fische. *Journal of Pathologie and Bacteriologie.* 1895.

[10] Flügge, a. a. O. S. 302.

[11] Ostertag, a. a. O.

[12] Studien zur Physiologie und Pathologie der Fische. Farbige Renkeneier. *Bayerische Fischerei-Zeitung.* 1884. Bd. IX. S. 53.

[13] Ueber die Natur des Fischgiftes. *Centralblatt für Bakteriologie.* 1891. Bd. X. S. 113.

mit der Wurstvergiftung fast identisch sei und deshalb auch dieselbe Aetiologie habe wie letztere.

Diesen Schluss halte ich für sehr gewagt; es ist in Betreff dieses Punktes noch nichts experimentell bewiesen, wie es bezüglich der Fleischvergiftungen der Fall ist.

Hier gab nämlich Basenau[1] über die bis jetzt bei Fleischvergiftungen gefundenen Stäbchen, welche morphologisch eine grosse Uebereinstimmung mit dem Bacterium coli commune aufweisen, dagegen in biologischer und pathogener Hinsicht differiren, folgender Ansicht Ausdruck:

„Entweder stammen alle in Frage stehenden Bakterien von einem und demselben biologisch und pathogen variablen Stammbacterium ab oder es handelt sich um besondere Rassen, welche in engen Grenzen ihre Eigenschaften constant erhalten.

Und Herrmann stellte fest, dass das Serum von Menschen und Thieren, welche die Infection mit den Fleischvergiftungsbacillen überstanden hatten, eine agglutinirende Wirkung in Verdünnung von 1:6 bis 1:400 besass und Nobèle, dass das Serum von Menschen, welche die Fleischvergiftung zu A. in Flandern überstanden hatten, nicht nur auf die aus dieser Fleischvergiftung stammenden Bacillen, sondern auch auf die Erreger der Moorseeler, Genter, Colmpthonter und Siraveter Fleischvergiftung noch in Verdünnung von 1:200 agglutinirend wirkte.

Es wäre also sehr wünschenswerth, wenn bei der nächsten Gelegenheit einer Fischvergiftung durch Agglutinationsversuche die Verwandtschaft des Erregers mit den Botulismus- oder Fleischvergiftungsbacillen, speciell den der Coligruppe angehörigen in ähnlicher Weise aufgedeckt würde; dies um so mehr, als die vorliegende Agoniseuche, bei der eine Vergiftung nicht vorkam, durch ein typisches Colibacterium verursacht worden war, wie im Folgenden gezeigt werden soll.

Das von Hrn. Prof. Dr. Studer dem Institut für Infectionskrankheiten überwiesene Agonicadaver zeigte bei der Section dieselben Läsionen, wie das erste. Zudem enthielt die Bauchhöhle noch eine geringe Menge röthlicher Flüssigkeit. Mikroskopische Präparate derselben zeigten nach der Färbung mit Methylviolett eine grosse Menge ziemlich dicker, mittelgrosser, doch in ihrer Länge wechselnder Bacillen mit abgerundeten Enden, einzeln oder je zwei hinter einander gereiht. Hin und wieder waren die Bacillen von einem hellen Saum umgeben, der jedoch keine Kapsel darstellte, sondern eine Lücke in Folge Retraction der eiweisshaltigen Schicht nach dem Fixiren über der Flamme.

[1] Ostertag, a. a. O.

Die Gram'sche Färbemethode hatte ein negatives Resultat. Ausstriche der Peritonealflüssigkeit auf Schrägagar zeitigten schon bei Zimmertemperatur innerhalb 24 Stunden eine saftige, feuchtglänzende, grauweisse Cultur. Isolirte Colonieen waren gross, kreisrund und opak, der Rand wallartig scharf abgesetzt, das Centrum ein wenig vertieft. Bei Betrachtung mit der Lupe schien die Colonie aus zwei concentrischen Zonen zu bestehen. Das Condenswasser war weisslich trüb und besass einen grauweissen Bodensatz; später wurde es schleimig.

Die Bacillen gediehen auch gut im Brütraum bei 37°.

In Hochagar entwickelte sich die Cultur längs des ganzen Stichs in Form eines grauweissen Bandes. Auf der Oberfläche breitete sich schnell ein flacher Belag aus, der die Wand des Reagensglases bald erreichte (flache Nagelcultur, Colontypus). Der Nährboden war vollständig von Gasblasen durchsetzt.

Bouillon wurde rasch gleichmässig getrübt unter Bildung eines weissen Bodensatzes und üblen Geruchs.

Im hängenden Tropfen zeigten die Bacillen lebhafte Eigenbewegung.

Die gleichen Bacillen wurden in Deckglaspräparaten aus allen untersuchten Organen in mehr oder minder grosser Menge gefunden.

Die Bacillen wuchsen in Reincultur auf Schrägagar je zwei Mal aus Peritonealsecret und Inhalt des Enddarmes, je ein Mal aus Blut und Musculatur. Je eine Cultur aus genannten Theilen präsentirte sich durch prächtig smaragd- oder gelblichgrüne Färbung des Nährbodens als Mischcultur. Wie die vorhandene Fluorescenz schon vermuthen liess und das Plattenverfahren bestätigte, handelte es sich um eine Verunreinigung durch Bacillus fluorescens non liquefaciens, der als reiner Saprophyt in so spärlicher Menge keine ätiologische Beziehung zu der Epizootie haben konnte und wohl nur aus dem Wasser in den Fischkörper eingedrungen war.

Zur bakteriologischen Untersuchung stand mir leider nur das eine Exemplar zur Verfügung. Meiner an die Oberforstdirection gerichteten Bitte um mehr Material konnte nicht mehr entsprochen werden, da die Seuche schon erloschen war und und keine todten Agoni mehr gefunden wurden.

In den frischen Culturen besassen die Bacillen die Form von kurzen, kokkenähnlichen Ovalstäbchen, die meist diplokokkenartig verbunden waren; die Kurzstäbchen fehlten ganz.

Die Grösse der Bacillen betrug $0 \cdot 6\,\mu : 0 \cdot 6 - 1 \cdot 3\,\mu$.

In alten Culturen, besonders in deren Condenswasser fand ich Involutionsformen, die häufig Vacuolen besassen: dicke Ovalstäbchen, Birn- und Kugelgestalten von $0 \cdot 6$ bis $0 \cdot 8\,\mu$ Dicke und $0 \cdot 6$ bis $2 \cdot 6\,\mu$ Länge; seltener Fäden von $4 \cdot 0$ bis $6 \cdot 0\,\mu$ Länge. In einer sehr alten Bouillon-

cultur (4 Monate) dagegen fand ich eine Menge Fäden, die theilweise eine Länge von 10·0 μ erreichten. Daneben enthielt diese Bouillon ganze Haufen grosser nadel- und keilförmiger, weniger prismatischer Krystalle von brauner Farbe (Stoffwechselproducte der Bacillen?).

Ausserdem waren einige Langstäbchen von tetanusähnlicher Trommelschlägelform vorhanden; dass die knopfförmige Verdickung an dem einen Ende jedoch keine Spore war — eine Bildung von Sporen konnte ich auch sonst nie beobachten — geht daraus hervor, dass sie sich erstens mit Methylviolett intensiv färbte und zweitens eine 10 Minuten lange Erhitzung auf 70° nicht überstand.

Die Bacillen färbten sich mit den gebräuchlichen Anilinfarben gleich gut, besonders stark mit Methylviolett; nach der Gram'schen Methode entfärbten sie sich, wie bereits erwähnt.

Die Locomotionsfähigkeit der Bacillen trat bei der Beobachtung in hängenden Tropfen um so deutlicher in Erscheinung, je jünger die betreffende Cultur war.

Die Individuen einer 6 Stunden alten bei 37° gewachsenen Agarcultur schossen theils in gerader Richtung pfeilschnell durch das Gesichtsfeld, theils schlängelten sie sich in pendelnder Bewegung durcheinander, theils endlich wirbelten sie hier und da Halt machend umher; die rotirende Bewegung erfolgte dabei stets um eine vertical zum Objecttische stehende Axe. Nachdem die Cultur 24 Stunden älter geworden war, besassen nur noch wenige Individuen eine derartige Beweglichkeit; die meisten führten nur noch ein „Tanzen auf der Stelle" oder ein der Brown'schen Molekularbewegung ähnliches Zittern aus.

Die motorischen Apparate der Bacillen waren am besten bei 14 Stunden alten Culturen nach der sehr einfachen englischen [1] Färbemethode sichtbar

---

[1] Da ich in der deutschen bakteriologischen Litteratur weder eine Beschreibung noch Erwähnung der englischen Geisselfärbemethoden finde, gebe ich hier eine Anleitung zu ihrer Ausführung:

Vorbereitung der Deckgläser und des Ausstrichmateriales.

Neue ungebrauchte Deckgläser werden in einer Lösung von Acid. sulf. pur. 6·0, Kal. bichrom. 6·0, auf Aqu. dest. 1000·0 gekocht; dann lässt man so lange Wasser zufliessen, bis dasselbe ganz rein abläuft, wäscht die Deckgläser in Alcohol absolut. und stellt sie in einer mit Filtrirpapier ausgelegten Petrischale zum staubfreien Trocknen auf.

Zur Herstellung der Bakterienaufschwemmung wird von einer 14 Stunden alten Agarcultur ohne Berührung des Nährbodens oder Condenswassers eine Platinöse voll entnommen und in einem Blockschälchen abgekochten Leitungswassers verrieben, wenn nöthig noch eine zweite Verdünnung hergestellt.

Die Ausstriche stellt man durch einfaches Ueberfahren mit der flach aufgelegten Nadel her, fixirt sie nicht durch Erhitzen und verfährt dann nach folgenden Recepten:

zu machen in Gestalt von vier Geisseln in peritricher Anordnung. Die Geisseln stellten wellig gebogene feine Fäden von 4 bis 6 μ Länge dar, die scheinbar von einer ungefärbt gebliebenen Membran des Bacillenleibes ausgingen, wie sie nach Boni[1] alle Bacillen besitzen. Die Nachtblaubeize, welche ich anwandte, verlieh den Geisseln eine hellblaue, dem Körper des Bacillus eine dunkeblaue Farbe.

Zwei Tage lang bei 22° gehaltene Gelatineplattenculturen sahen makroskopisch wie mit feinsten Wasserstäubchen besprüht, aus. Die einzelnen Colonieen erschienen bei schwacher Vergrösserung von gelber Farbe. Die tiefliegenden waren vollkommen kreisrund, scharf conturirt und bestanden aus zwei concentrischen Zonen, von denen die innere, deren Durchmesser $^1/_3$ bis $^2/_3$ von dem der ganzen Colonie ausmachte, dunkler und fein granulirt war, während die Randzone heller und homogen war.

Häufig fand ich noch eine dritte Zone zwischen die beiden anderen eingeschoben; dieselbe hielt in ihrer Schattirung die Mitte zwischen letzteren und war durch dunklere Umrisse scharf abgesetzt.

Methode I.

1. Bereite folgende Lösungen in besonderen Gefässen:
   a) 1 ^{grm} Nachtblau in 20 ^{ccm} Alcohol absol.
   b) 1 ^{grm} Acid. tann. in 20 ^{ccm} Aqua dest.
   c) 1 ^{grm} Alum. Kalin. in 20 ^{ccm} Aqua dest.
2. Mische und filtrire sofort sorgfältig.
3. Lasse die Beize für 24 Stunden stehen.
4. Giesse die Farblösung auf den Deckglasausstrich und erwärme schwach für 2 bis 3 Minuten, oder noch besser: lass die Deckgläschen für 1 Stunde bei 37° mit der Schichtseite nach unten auf einem Schälchen mit Beize schwimmen.

Diese Methode wird seit einiger Zeit nach der mündlichen Ueberlieferung eines englischen Arztes, Dr. Harrison (z. Z. in Montreal, Canada), im hiesigen bakteriologischen Institut bei Anfängercursen mit gutem Erfolg ausgeübt.

Methode II nach Pitfield.*)

1. Bereite folgende Mischung:
   a) 10 ^{ccm} kalte, gesättigte Alaunlösung + 2 ^{ccm} gesättigte alkoholische Gentianaviolettlösung. Füge hinzu:
   b) 10 ^{ccm} kalte wässerige Lösung von Acid. tann. (10 Procent).
2. Bedecke das Deckglas mit Farblösung und halte es auf einem kupfernen Präparatenfischer für 1 bis 2 Minuten bis zur leichten Dampfbildung über die Flamme.
3. Spüle das Deckglas mit destillirtem Wasser von der Rückseite aus ab und betrachte das Präparat mit $^1/_{12}$ Oel-Immersion.

Die Resultate sind fast immer ausgezeichnet, und doch ist die Methode bemerkenswerth einfach.

*) Kanthack and Drysdale, *A course of elementary practical Bacteriology.*

[1] Methode zur Darstellung einer „Kapsel" bei allen Bakterienarten. *Centralblatt für Bakteriologie.* 1900. Bd. XXVIII. S. 705.

Die ganz kleinen Colonieen besassen ein kreisrund homesogenes Aussehen wie Fetttröpfchen.

Eine Furchung der Colonieen konnte ich nicht beobachten. Bei den Colonieen auf der Oberfläche constatirte ich ein viel schnelleres Wachsthum. Sie breiteten sich flach aus, besassen körnige Structur und einen rosettenartig gekerbten Rand; oft sahen sie aus wie ein verwischter Haufen mit den Rändern sich deckender Schüppchen verschiedener Grösse. Ihre Farbe war braun.

Auf Agarplatten erreichten die einzelnen Colonieen bis 3 ^{mm} Durchmesser, besassen graue oder weisse Farbe und in einzelnen Fällen Perlmutterglanz. Bei mikroskopischer Betrachtung erwiesen sie sich als feinst granulirt, ohne jedoch concentrische Zonen zu besitzen.[1]

Das Wachsthum auf Schräg- und Hochagar habe ich bereits beschrieben. Ich muss jedoch noch bemerken, dass bei einem Zusatz von Traubenzucker zum Hochagar eine kolossale Gasbildung erfolgte, so dass der Nährboden total zerfetzt und oft ein abgetrenntes Stück bis dicht unter den Wattepfropf emporgetrieben wurde.

Bereitete man andererseits den Agar mit Peptonkochsalzwasser (Pepton Witte 1·0, Natr. chlorat 0·5, Aqu. font. 100·0) statt mit Bouillon, so blieb die Gasbildung ganz aus, da die Bacillen in einem solchen Agar keinen Zucker, der auch in der einfachen Bouillon vorhanden ist und aus dem Fleisch stammt, zur Vergährung vorfanden. Bemerkenswerther Weise wuchsen die Bacillen hier in der Tiefe des Stichs nicht so gut wie in Bouillonagar, wenn man den $^1/_4$ Stunde lang ausgekocht hatte. Dies ist ebenfalls durch die Abwesenheit von Zucker zu erklären; denn hier fehlte den Bacillen der nach Baginsky[2] durch die Gährung aus dem Zucker entstehende freie Sauerstoff. Ide[2] hat für Bacterium coli commune nachgewiesen, dass speciell Glycose ein besserer Nahrungsstoff ist als Sauerstoff.

Der Wuchs im Gelatinestich entsprach vollkommen dem im Agarstich.

In neutral reagierender Bouillon verursachen die Bacillen nach sechsstündigem Aufenthalt im Brütraum stark alkalische Reaktion. Während der Bodensatz in jüngeren Culturen sich beim Schütteln gleichmässig vertheilte, bildete er in sehr alten schleimige Strähne. Manchmal bildete sich auf absolut ruhig stehender Bouilloncultur nach 6 Tagen ein zartes, weissliches, zuweilen perlmutterglänzendes Häutchen, das leicht in Stücke brach.

---

[1] Ich möchte hier einen Hinweis auf die vortrefflichen Abbildungen in Lehmann und Neumann, *Bakteriologische Diagnostik*, T. II, nicht unterlassen.

[2] Anérobiose du bacille commun de l'intestin et de quelques autres bactéries. *Centralblatt für Bakteriologie*. 1893. Bd. XXIV. S. 72.

Von zehn Bouillonröhrchen gab mir nur eins nach 10 Tagen eine undeutliche Indolreaction, jedenfalls wegen des Gehaltes an Muskelzucker, der die Indolbildung hintenanhält. In Peptonkochsalzwasser dagegen von der oben genannten Zusammensetzung erhielt sich in Uebereinstimmung mit Radzievski[1] stets nach 8 Tagen deutliche Indolreaction (Methode Kitasato: auf 10 ^{ccm} Cultur 1 ^{ccm} Cal. nitros (1:12000) + 5 Tropfen Acid. sulf. pur.). In dieser Flüssigkeit gediehen die Bacillen gut unter Bildung eines weissen Bodensatzes opalescirender Trübung.

Die Cultur auf erstarrtem Blutserum glich genau der auf Schrägagar.

Milch wurde von den Bacillen nach 3 Tagen völlig coagulirt. Auf Kartoffeln entstanden nach 24 Stunden weissliche, saftige, wellig umrandete Beläge, die nach und nach gelblich bis bräunlich wurden. Einige Male strömte ein saurer Geruch von den Kartoffelculturen aus.

Urin gab für die Bacillen eine gute Nährlösung ab. Derselbe reagirte sauer und war frei von Eiweiss, Zucker und Carbonaten. Ich konnte weder eine Umsetzung des Harnstoffes in Ammoniumcarbonat, wie sie Ali-Krogius gefunden haben will[2], noch Bildung freien Ammoniaks nachweisen; ebenso wenig bei einem typischen Colistamm, den ich aus meinen eigenen Fäces isolirte und als Controlstamm benutzte.

Letzteren werde ich im Folgenden immer als Coli V., die Agonibacillen als Coli A. bezeichnen.

Auch in Jacksch's Nährlösung (Magnes. sulf. 0·062, Kal. biphosph. 0·125 Tartar., natronat. 5.0, Aqu. dest. 1000·0 + Ureae 3·0 (trocken sterilisirt bei 106°) fand weder durch Coli A. noch Coli V. eine Zersetzung des Harnstoffes statt; nebenbei bemerkt sagte dieser Nährboden den Bacillen auch nicht zu.

Die Reductionskraft des Coli A. war eine sehr starke. So reducirte er Nitrat zu Nitrit: Eine Cultur in Peptonkochsalzwasser, welches Kalisalpeter enthielt, gab nach 4 Tagen deutliche Nitroso-Indol-(Choleraroth-) Reaction.

Lackmus-Traubenzuckeragar (Agarnährboden 100 ^{ccm}, Glycose 0·5 ^{grm}, concentrirte wässerige blaue Lackmuslösung 1 ^{ccm}) durch Stich geimpft wurde bei 37° schon innerhalb 6 Stunden zunächst geröthet und dann bis auf eine 1 ^{ccm} hohe Zone am oberen Rand entfärbt.

Methylenblau wurde nach derselben Methode in 6 Stunden bis auf eine schmale Randzone völlig gebleicht; Safranin ebenso, indem es zuerst in einen gelben Farbstoff umgewandelt wurde.

---

[1] Beitrag zur Kenntniss des Bacterium coli. *Diese Zeitschrift.* 1900. Bd. XXXIV.

[2] Flügge, a. a. O. Bd. II. S. 366, setzt ein Fragezeichen dahinter.

In Neutralrothculturen[1] nach der durch Scheffler[2] modificirten Methode Rothbergers[3] trat schon nach 12 Stunden gelb- bis dunkelgrüne Fluorescenz ein, welche aber nie den ganzen Inhalt des Röhrchens ergriff; besonders prächtig fluorescirte das Condenswasser, welches sich in den Gaslücken des Agar ansammelte.[4]

Coli V. brachte in den gefärbten Nährböden dieselben Phänomene hervor, während ein zum Vergleich herangezogener Typhusstamm Safranin und Neutralroth nicht veränderte und auch keinen Zucker vergähren konnte.[5]

Die Vergährungsfähigkeit des Coli A. erstreckte sich ausser auf Monosaccharid auch auf Di- und Polysaccharid und mehrwerthigen Alkohol. Die Versuche ordnete ich in folgender Weise an.

Peptonkochsalzwasser färbte ich mit concentrirter wässeriger Lackmuslösung blau und füllte es unter Zusatz von je 1 Procent der auf Vergährung zu prüfenden Substanz in Reagensgläser ein. In dieselben stellte ich dann engere 3 bis 4 ^{cm} lange Röhrchen, die ich von einer Glasröhre durch Zuschmelzen der Oeffnung und Abschneiden gewann, mit der Kuppe nach oben ein, setzte einen Wattepfropf auf und sterilisirte das Ganze im Autoclaven, wobei die Luft aus den kleinen Röhrchen ausgetrieben wurde.

---

[1] Beim Zubereiten der Neutralroth-Agarröhrchen musste ich häufig die unangenehme Erfahrung machen, dass dieselben sich nach dem Erkalten erst schmutzigroth, dann gelblich-roth verfärbten, und der Farbstoff schliesslich in orangefarbenen stechapfelförmigen Krystallen ausfiel. Die Ursache dieser Zersetzung erkannte ich erst später durch die Lectüre in Meyer's „Theerfarbstoffe". Es war das Natriumhydroxyd, welches dem Agar zum Alkalisiren zugesetzt wird. Das Neutral- oder Toluylenroth ist nämlich salzsaures Dymethyldiamidotoluphenazin. Durch Alkalien wird die freie Base dieses Farbstoffes ausgefällt. Dieselbe krystallisirt mit $4H_2O$ in orangerothen Nadeln; die Lösung in Alkohol und Aether fluorescirt, nicht die in Wasser; wohl aber fluorescirt die wässerige Lösung des Hydrates der Base. Es dürfte somit anzunehmen sein, dass letzterer durch Einwirkung des Bacterium coli aus dem Toluylenroth abgespalten wird.

Durch Verwendung neutral oder schwach sauer reagirenden Agars könnte man die Zersetzung des Neutralroths wahrscheinlich vermeiden.

[2] Neutralroth als Hülfsmittel zur Diagnose des Bacterium coli. *Centralblatt für Bakteriologie.* 1900. Bd. XXVIII. S. 199.

[3] Differentialdiagnostische Untersuchungen mit gefärbten Nährböden. *Ebenda.* Bd. XXIV. S. 513.

[4] Um Photographieen meiner fluorescirenden Neutralrothculturen mittels farbenempfindlicher Platten bemühten sich die Herren Prof. Dr. Tavel und Dr. Krumbein persönlich, wofür ich ihnen an dieser Stelle noch besonderen Dank ausspreche. Es wurden jedoch befriedigende Aufnahmen nicht erhalten, weder mit reflectirtem noch mit durchfallendem Licht.

[5] Eine Untersuchung des Wachsthums auf anderen Nährböden, die speciell zur Differentialdiagnose zwischen Coli und Typhus dienen, hielt ich nicht für nöthig.

Bei solchen Nährböden zeigt sich die Vergährung durch Röthung des Lackmus in Folge Säurebildung und Ansammlung von Gas im kleinen Röhrchen an.[1]

Ich prüfte so das Verhalten von Coli A. und V. gegenüber Glucose, Laktose, Saccharose, Maltose, Dextrin, Glycerin und Caramel. Beide vergährten sämmtliche Stoffe in 6 bis 60 Stunden bei 37° mit Ausnahme des Caramel, welches ihre Vermehrung zu hemmen schien.

Die diastatische Wirkung auf Stärke, welche nach Fermi[2] dem Bacterium coli commune zukommt und die von Tavel[3] beobachtete Gasbildung auf Kartoffeln sowie den sauren Geruch meiner Kartoffelculturen erst erklärlich macht, besass sowohl Coli A. wie V.

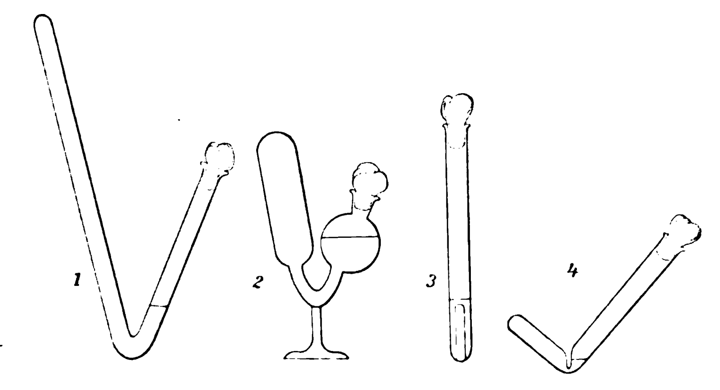


Fig. 2.

Meine Versuche erstreckten sich auf mit destillirtem Wasser angerührte rohe und verkleisterte Reisstärke und Kartoffelbrei. Ich überzeugte mich durch die Fehling'sche Probe, dass sie frei von Zucker waren und färbte sie mit Lackmus blau. Während Fermi den Zucker nachher durch chemische Reaction nachwies, führte mich die theoretische Ueberlegung zu einer der Hefegährung analogen und ebenso zuverlässigen biologischen Zuckerprobe. Da die Bacillen Dextrin und Zucker, selbst die Spuren von Muskelzucker, welche gewöhnliche Bouillon enthält, prompt vergährten, so musste, wenn eine Hydratation der Stärke stattfand, ebenfalls eine Gasbildung erfolgen, da Dextrin und Zucker die Produkte der diastatischen Stärkeumsetzung sind.

---

[1] Diese Methode wird auch nach der mündlichen Ueberlieferung des bereits erwähnten Dr. Harrison im hiesigen bakteriologischen Institut ausgeübt.

[2] Die Leim und Fibrin lösenden und die diastatischen Fermente der Mikroorganismen. *Archiv für Hygiene.* 1890. Bd. X. S. 1.

[3] *Ueber die Aetiologie der Peritonitis.* 1893. S. 160.

Da bei dem Harrison'schen Gährröhrchen (Fig. 3) ebenso wie bei den bisher gebräuchlichen (Fig. 1, 2) ein grosser Theil des Gases unbemerkt entweichen konnte, ersann ich für meine Versuche ein anderes (Fig. 4). Ich knickte über der Stichflamme ein gewöhnliches Reagensglas 3 bis 4 ^{cm} über dem geschlossenen Ende rechtwinklig ab, so dass der Binnenraum durch eine vorspringende Glasfalte auf einen schmalen Spalt verengt wurde. Bei Röhrchen 1 ist der geschlossene Schenkel abgebogen und sehr lang, so dass ebenso wie bei 2 viel Nährmaterial erforderlich ist und nach Flügge's Vorschrift die Verwendung „möglichst grosser Mengen" des Bakterienmaterials zur Impfung; ausserdem muss hier Röhrchen und Inhalt jedes für sich allein sterilisirt werden. Bei Röhrchen 4 fällt dies alles weg. Das Röhrchen hat ferner noch die Vorzüge, dass in dem offenen Schenkel nur eine geringe Menge Flüssigkeit zu sein braucht, deren Niveau den Rand der Glasfalte um wenige Millimeter überragt, ohne dass die Nährlösung aus dem anderen Schenkel ausfliessen kann, und dass man das Impfmaterial durch Schütteln verteilen und dann Luftblasen bequem entweichen lassen kann. Als Untersätze für solche Röhrchen kann man zweckmässig Gestelle für photographische Platten verwenden.

Wenn ich zur Zubereitung der Stärkenährböden Peptonkochsalzwasser nahm, so wurde weder Zucker, noch Säure noch Gas gebildet, sondern nur der Lackmus nach verschieden langer Zeit reducirt; ein Zeichen, dass die Bacillen Pepton der Stärke als Nahrungsstoff vorzogen. Waren die Bacillen aber auf letztere ausschliesslich angewiesen in Folge Verwendung destillirten Wassers, so trat bei Coli A. und V. nach kurzer Zeit bei 37° Röthung des Lackmus (Säure-) und Gasbildung ein.

Wie die Stichcultur in Peptonkochsalzwasseragar schon zeigte, wuchs Coli A. zwar bei Abwesenheit von Sauerstoff und Zucker, aber sehr schlecht. Die anaërobe Cultur nach der Vacuummethode Gruber erwies dies noch eclatanter.

In fünf Bouillonröhrchen entstand bei Zimmertemperatur während des Auspumpens an der Vacuumleitung starke diffuse Trübung. Nachdem ich sie abgeschmolzen und in den Brütraum gebracht hatte, setzte sich die Trübung schnell als weisser Bodensatz ab, so dass die Bouillon vollkommen klar wurde. Zwei Röhrchen wurden nach 6 Tagen geöffnet und mit Wattepfropf versehen; sofort entstand wieder eine Trübung, und nach weiteren 2 Tagen hatte sich auf der Bouillon ein Häutchen gebildet. Die übrigen Culturen blieben unverändert. Als ich dieselben nach Verlauf von $3^1/_2$ Monaten öffnete, erwiesen sich die Bacillen auf Agar überimpft als noch vollkommen lebenskräftig; sis waren also facultativ anaërob.

Die Widerstandsfähigkeit gegen Austrocknen war bei Coli A. eine ziemlich grosse. Bei den dahingehenden Versuchen bediente ich mich folgender Methode.

$^1/_2$ cm lange Seidenfäden sterilisirte ich in leeren, verschlossenen Reagensgläsern. Die Fäden nahm ich dann mit einem Platinhäkchen heraus, tränkte sie mit 24 Stunden alter Bouilloncultur und brachte sie wieder auf den Grund ihrer Gläser zurück. Die Röhrchen stellte ich darauf zusammen in den Brütraum, wo die Bacillen bei 37° austrockneten. In Intervallen von je 24 Stunden goss ich zu je einem Seidenfaden ein Bouillonröhrchen um; trübte sich die Bouillon darnach, so waren die Bacillen eben noch lebensfähig.

Die Vortheile dieser Methode liegen auf der Hand. Es ist eine Verunreinigung durch andere Bacillen und Schimmelpilze, wie es bei Trocknen an freier Luft unvermeidlich ist, ausgeschlossen, so dass man nachher nicht mehr mittels des umständlichen Plattenverfahrens nach seinen Bacillen zu fahnden braucht. Auch ist bei Verwendung gleich grosser Seidenfäden das Flüssigkeitsquantum, das zunächst verdunsten muss, und damit die hierzu erforderliche Zeit viel gleichmässiger gross.

Ich fand so, dass Coli A. erst durch 7 bis 8 tägiges Austrocknen bei 37° völlig abgetödtet werden konnte.

Gegen höhere Temperatur besassen die Bacillen nur geringe Resistenz; sie starben schon in Folge einer 5 Minuten langen Erhitzung auf 60°.

Gegen Kälte waren sie jedoch sehr widerstandsfähig. In einer Bouilloncultur, welche ich für 24 Stunden in eine Kältemischung von – 10° gestellt hatte, besassen die Bacillen, nachdem sie eingefroren und wieder aufgethaut waren, noch ihre volle Entwickelungsfähigkeit. Bacterium coli commune soll sogar Temperaturen von – 182° bis – 190° C. bei hermetischem Abschluss 7 Tage lang ohne Schädigung ertragen können.[1]

Durch Carbolsäurelösung 1:100 wurde Coli A. nach 20 Minuten langer Einwirkung getödtet, durch Sublimatlösung 1:1000 schon nach 1 Minute. Ich ermittelte dies nach folgender Methode.

In ein steriles Reagensglas goss ich 10 ccm der desinficirenden Lösung und vertheilte darin einen Platinlöffel voll = 0·25 ccm einer Bacillenaufschwemmung. Nach bestimmter Zeit goss ich mit einem Platinlöffel voll dieser verdünnten Emulsion eine Gelatineplatte.

Da Gilbert[2] nachgewiesen hat, dass Bacterium coli commune lösliche Giftstoffe producirt, welche auf Homoiothermen (Kaninchen) eine charakte-

---

[1] *Ice and Refrigeration.* July 1901. Referat: *Berliner thierärztl. Wochenschrift.* 1902. p. 44.

[2] Des poisons produits par le bacille intestinal d'Escherich. *Comptes rendus de la société de biologie.* 1893.

ristische neuroparalytische Wirkung ausüben, und diese auch bei Poikilothermen (Frosch) von Roger[1] constatirt wurde, studirte ich Coli A. auch nach dieser Richtung hin.

Aus 24 Stunden alter Bouilloncultur fällte ich die Toxine durch die vierfache Menge absoluten Alkohols aus, so dass ein gelblichweisser Niederschlag aus Toxinen und agglutinirten Bacillenleibern entstand. Ich filtrirte die Flüssigkeit so lange durch Watte, bis das Filtrat völlig klar abfloss, nachdem ich den Alkohol seine abtödtende Wirkung 2 Stunden lang auf die wenig resistenten Bacillen hatte ausüben lassen. Die Watte mit dem Niederschlag trocknete ich dann schnell auf dem Trichter mittels durchstreichender Luft, indem ich letzteren an die Vacuumleitung anschloss, und löste die Toxine in destillirtem Wasser und zwar einem Viertel vom Volumen der ursprünglichen Bouilloncultur.

Von dieser Toxinlösung injicirte ich einen Frosch 2 ^{ccm} intraperitoneal. Nach Roger sollte nun fast plötzlich Parese eintreten, statt dessen sprang mein Frosch aber lustig weg, so dass ich das Experiment schon für missglückt hielt; als ich aber nach 5 Minuten an das Aquarium zurückkam, war er wirklich vollkommen gelähmt: ich konnte ihn auf die offene Hand legen und auf den Rücken drehen, ohne dass er sich regte. In der Rückenlage hielt der Frosch die Vorderbeine in der gewöhnlichen Ruhestellung, die Hinterbeine halb angezogen. Die Lungenrespiration war vollkommen sistirt, ebenso die den Amphibien eigenthümliche Mundrachenhöhlenrespiration.

Den Amphibien fehlen nämlich Rippen und Zwerchfell; für die Inspiration tritt daher an Stelle des Saug- ein Druckmechanismus, dessen Agentien die Kehl- und Bauchmuskeln sind: der Frosch schluckt die Luft.[2] Da nun die ganze Skeletmusculatur bei meinem Versuchsfrosch gelähmt war, blieb die Athmung auf die Hautrespiration beschränkt. Der Corneareflex war vorhanden; bei Berührung der Cornea wurde der Bulbus retrahirt, und die Lider schlossen sich, um sich langsam wieder zu öffnen. In Intervallen von 12 bis 20 Secunden traten tonisch-klonische Krämpfe ein, auf der Höhe des Krampfstadiums Opisthotonus und Pleurothotonus sinister. In den Vorderextremitäten befiel der Krampf successive verschiedene Muskeln, so dass ich die resultirende Bewegung am besten als Umherfuchteln kennzeichne. Manchmal erstreckte sich der Krampf nur auf die Phalangen, so dass eine clavierspielartige Bewegung zu Stande

[1] Produits solubles du Bacillus coli communis, leur action sur la grenouille. *Ebenda.* 1893.

[2] Näheres hierüber siehe Wiedersheim, *Grundriss der vergleichend. Anatomie der Wirbelthiere.* 1898. S. 328.

kam. In den Hinterextremitäten erfolgte bei jedem Anfall eine Streckbewegung mit Zuckungen in den Phalangen.

Reflexkrämpfe konnte ich nur auf eine Weise, aber prompt auslösen, nämlich durch Kneifen in den Oberarm. Hob ich das Thier an einem Vorderbein hoch, so hingen die drei anderen Extremitäten schlaff herab, die Krämpfe erfolgten dann in Form einer Beugung in allen Gelenken. Nach Verlauf von 40 Minuten hörten zuerst Krämpfe und Parese der Hinterextremitäten auf, so dass der Frosch, immer noch auf dem Rücken liegend, willkürlich schwimmen konnte, ein Zeichen, dass die Psyche frei war. Nach weiteren 12 Minuten blieben auf der vorderen Körperhälfte die Krämpfe aus, doch die Parese bestand noch. Hob man jetzt den Frosch an seinem Hinterbein hoch, so zappelte er mit beiden Hinterbeinen heftig; auch war er wieder im Stande, sich aus der Rückenlage umzudrehen. Nach im Ganzen 67 Minuten traten wieder rhythmische Athembewegungen ein und nach 1 Stunde 45 Minuten war auch die Parese der Vorderextremitäten gelöst, so dass der Frosch wieder regelrechte Sprünge machen konnte, also vollständig wiederhergestellt war.

Ich hatte somit den Beweis erbracht, dass Coli A. alle morphologischen, culturellen und biologischen Eigenschaften des Bacterium coli commune besass und sich von diesem nur durch seine specifische Pathogenität für Alosa finta unterschied.

Infectionsversuche.

Technisches.

Es blieb nun noch übrig, die ätiologische Bedeutung des Coli A. durch Infectionsversuche zu erhärten.

Hierbei traten mir aber verschiedene Schwierigkeiten in den Weg.

Zunächst war es leider unmöglich, an Agoni selbst Infectionsversuche anzustellen, weil man sie wie alle Clupeiden nicht in Gefangenschaft halten, geschweige lebend versenden kann. Brehm[1] schreibt über diesen Punkt: „In Gefangenschaft lässt sich der Hering nur, wenn er noch sehr jung ist, einige Tage am Leben erhalten. Alt eingefangene und in engeren Gewahrsam gebrachte Heringe verlieren sofort den grössten Theil ihrer Schuppen und sterben binnen wenigen Stunden.“

Von der Alosa im Besonderen sagte schon Gessner:[2]

„So bald dieser Fisch auss dem Wasser gezogen, soll er sterben nach der Hering-Art . . .“ und Fatio[3] bestätigt dies mit den Worten:

---

[1] *Thierleben.* 1892. Bd. VIII. S. 379.

[2] *Historia animalium Vol. IV, de Piscium et aquatilium animantium natura.* Zürich 1551—58.

[3] A. a. O. S. 39.

„La large ouverture de ses oules ne lui permet pas un long séjour hors de l'eau.“

Da nach Mittheilung des Oberforstinspectorats auch in neuerer Zeit von sachkundiger Seite zu Ausstellungszwecken unternommene Versuche, Agoni in Aquarien zu halten, keinen Erfolg hatten, musste ich von meinem Vorhaben Abstand nehmen und weniger empfindliche Fische verwenden.

Ich will noch erwähnen, dass es auch dem Präparator des Berner naturhistorischen Museums nur mit Mühe gelang, zum Ausstopfen zwei Exemplare zu bekommen, die nicht ihre Schuppen theilweise abgeworfen hatten, als sie aus dem Wasser kamen.

Ein zweiter Uebelstand war der, dass weder das zoologische noch das bakteriologische Institut für derartige Arbeiten befriedigende Einrichtungen besitzen.

Meine Versuche ordnete ich in der Weise an, dass ich frisch gefangene, gesunde Fische in grosse gläserne Becken setzte, die unter ständiger Zufuhr frischen Leitungswassers standen. Den Zuleitungsschlauch klemmte ich vorn mit einem zusammengebogenen Nagel zu, so dass ein dünner Strahl mit starkem Druck entstand und bei minimalem Wasserverbrauch ein maximales Luftquantum mitgerissen wurde. Die Behälter waren mit einem Drahtgitter verschlossen, und das Wasser floss über den Rand auf einen mit Abzug versehenen Secirtisch ab.

Bei der Impfung der Versuchsfische wandte ich folgende einfache Handgriffe an, welche complicirte Halteapparate entbehrlich machen und es ermöglichen bis 1 Pfund schwere Fische, ausser Aale, ohne Assistenz zu impfen.

Man legt die sterilisirte und gefüllte Spritze mit aufgesetzter Canüle rechts vom Aquarium zur Hand, erfasst den Fisch mit der linken Hand mit einem zusammengelegten Handtuch und drückt ihn in horizontaler Lage den Kopf nach links derart in die rechte vordere Ecke des Behälters, dass jede Bewegung vereitelt ist und nur der zu impfende Körpertheil aus dem Wasser hervorragt.

Zur Desinfection der Impfstelle benutzte ich eine 1 procentige Caliumpermanganatlösung, deren Anwendung keine schädlichen Folgen auf die zarte Epidermis der Fische hat; Hofer[1] empfiehlt Cal. permang. sogar als wirksamstes Mittel gegen Saprolegnienerkrankung in Form von Bädern.

Die subcutane Impfung ist bei Fischen nicht angebracht, da bei ihnen von einem lockeren Unterhautbindegewebe kaum gesprochen werden

[1] Die Krankheiten unserer Fische. *Allgemeine Fischerei-Zeitung.* 1901. Bd. XVI. S. 157.

kann und sich die Haut in Folge dessen nicht in einer Falte abheben lässt.

Gerade weil die Haut sich beim Einstich nicht verschiebt, ist dagegen die intramusculäre Impfung sehr leicht anzuführen. Man setzt zu diesem Zwecke die Spitze der Canüle in einem sehr spitzen Winkel mit der Längsaxe des Körpers an dem Hinterrand einer Schuppe auf (vgl. Fig. 3), sticht von hinten nach vorn durch die Epidermis, Schuppentasche und Cutis in die Musculatur ein und drückt mit dem Zeigefinger der rechten Hand den Kolben herab.

Die intraperitoneale Impfung wird in derselben Weise ausgeführt.

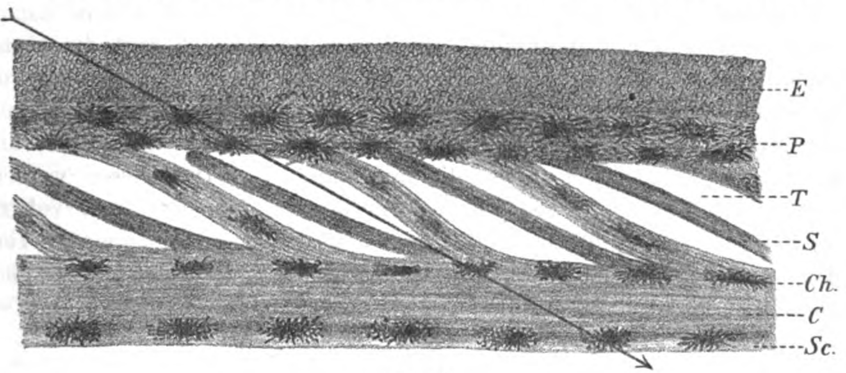


Fig. 3.
Querschnitt durch Rückenhaut von Salmo fario. Vergr. 100 : 1.
(Nach einem Präparat des Hrn. Thierarzt Schöndorff.)
E = Epidermis, *P* = Pigmentzellager, *T* = Schuppentasche, *S* = Schuppe, *Ch* = Chromatophor, *C* = Cutis, *Sc* = Subcutis.
Der Pfeil giebt den Weg der Canüle zur intramusculären Impfung an.

Ich empfehle nur die feine Canüle einer 1 ^{grm}-Spritze zu verwenden, dann ist ein künstlicher Verschluss der Stichöffnung, der auf der schleimigen Epidermis der Fische doch nicht anzubringen wäre, auch überflüssig. Ich hatte unter Innehaltung dieser Cautelen in der That niemals eine Mischinfection zu beklagen; auch trat weder eine Blutung aus der Stichöffnung ein, noch floss die injicirte Cultur wieder aus, wie es Wyss[1] stets passirte.

Zur Ausführung der intrastomachalen Impfung bediente ich mich einer gewöhnlichen Pipette, die ich auf einen 20 ^{cm} langen Gummischlauch, welcher in der Mitte eine Klemme trug, aufsetzte. Diese Impfung ist bei Fischen sehr leicht zu bewerkstelligen. Nachdem man die abgemessene

[1] A. a. O. S. 155.

Culturmenge in die Pipette aufgesogen hat, führt man letztere an den Kiemenspalten vorbei durch den an und für sich schon weiten und noch dehnbaren Oesophagus in den Magen ein, der keinen Sphincter besitzt, und entleert sie durch Einblasen in den Schlauch.

Zuletzt noch einige Worte über die von mir ausgeübte Sectionstechnik.

Der Fisch wird auf die rechte Seite gelegt, mit dem Kopf nach links und mit Nägeln auf dem Secirbrett befestigt. Mit einem glühenden Kartoffelmesser wird die Epidermis an den Stellen, wo die Schnitte anzulegen sind, abgesengt. Dann wird die Bauchhöhle mit ausgeglühter Scheere vom After bis zur Kehle eröffnet (cave Herzbeutel!) und die linke Bauchwand durch einen Schnitt abgetragen, welcher neben dem Rande der Nieren und des Herzbeutels entlang läuft. Darauf wird die obenaufliegende linke Geschlechtsdrüse entfernt. Der Verdauungstractus wird, nachdem die Schlinge freipräparirt wurde, in toto im Zusammenhang mit der Milz herausgenommen; darnach die Leber mit der Gallenblase, die rechte Geschlechtsdrüse, sowie die Schwimmblase. Die Nieren werden durch Abziehen des sie bedeckenden Peritoneums freigelegt, und zuletzt wird der Herzbeutel aufgeschnitten und das Herz herausgenommen. Von den einzelnen Organen werden lega artis Agarculturen angelegt und Deckglasausstriche angefertigt.

Versuche.

Die Infectionsversuche, welche ich mit Reinculturen des Coli A. vornahm, gebe ich hier in tabellarischer Zusammenstellung:

Nummer	Versuchsthiere [1]	Dosis in ccm	Impfmethode	Impftag	Todestag	Organe, aus denen Coli A. wieder in Reincultur wuchs
1	Salmo fario	5·0	v. Wasser aus	3. VI.		
2	„	2·0	intrastomach.	„		
3	„	1·0	intramusculär	8. VI.	9. VI.	Bauchhöhle, Darm, Milz, Leber, Herz, Niere.
4	„	2·0	„	11. VI.	18. VI.	Bauchhöhle, Darm, Milz, Leber, Herz, Mundschleim.
5	„	2·0	intraperiton.	„	19. VI.	Bauchhöhle, Darm, Milz, Leber, Herz, Niere.
6	Cambar. Bardoni	0·5	„	„	13. VI.	Magen, Darm, Leber, Herz
7	„	0·5	„	„	12. VI.	„ Leibeshöhle „ „
8	Triton taeniatus	0·5	subcutan	„	13. VI.	„ Darm, Subcutis „

[1] Alle Versuchsfische besassen ein Gewicht von ca. 500 grm.

(Fortsetzung.)

Nummer	Versuchs-thiere	Dosis in ccm	Impfmethode	Impftag	Todestag	Organe, aus denen Coli A wieder in Reincultur wuchs
9	Rana esculenta	2·0	subcutan	8. VII.		
10	„	2·0	intrastomach.	„		
11	„	2·0	intraperiton.	„		
12	Barbus fluviatilis	2·0	„	10. VII.	10. VII.	Bauchh., Darm, Herz, Niere.
13	„	2·0	intramusculär	„	12. VII.	„ Milz „ „ Impfstelle
14	„	2·0	intrastomach.	„	„	Darm.

Die bei Nr. 1 und 2 versuchte, dem natürlichen Modus entsprechende Infection vom Wasser bezw. direct vom Verdauungstractus aus hatte ein negatives Resultat, was mit Rücksicht auf die Seuchengeschichte nur zu erwarten war, denn es waren nur Agoni erkrankt. Auch haben wir bei colibacillären Epirootieen unter Homoiothermen Analogieen für ein derartiges Verhalten der Colibakterien.

So konnten mit einem Bacterium coli, welches Zschokke[1] bei einer seuchenhaften Enteritis crouposa der Katzen, die in 1 bis 3 Tagen zum Tode führte, isolirte, nicht einmal ein Versuchsthier derselben Gattung auf dem Fütterungswege inficirt werden.

Piorkowski und Jess[2] beschrieben auf ein durch Bacterium coli verursachtes seuchenartiges Pferdesterben in Westpreussen, bei welchem nicht nur andere Hausthiere, sondern sogar die Füllen verschont blieben. Das Resultat eines Fütterungsversuches bei einem Pferde mit 2 Liter Bouilloncultur wurde leider nicht abgewartet.

Der zur Coligruppe gehörige Bacillus mustelae septicus,[3] von Eberth und Schimmelbusch als Erreger der Frettchenseuche mehrfach beobachtet, vermag das Frettchen selbst weder auf dem Wege der Fütterung noch der Inhalation zu tödten.

Auch bei früher beobachteten Fischerkrankungen waren die betreffenden Bakterien in der Natur stets nur für eine Fischspecies pathogen.

[1] Ueber Infection mit dem Colibacterium. *Schweizer Archiv für Thierheilkunde.* Bd. XLII. Hft. 1.

[2] Bacterium coli als Ursache eines seuchenartigen Pferdesterbens in Westpreussen. *Berliner thierärztl. Wochenschrift.* 1901. Nr. 4.

[3] Flügge (a. a. O.) rechnete ihn 1896 noch zur Gruppe der der Coligruppe nahestehenden Hämorrhagische-Septicämie-Erreger.

Beim Bacillus anguillarum, Bacterium salmonicida und Bacillus der ulcerativen Septicämie des Carassius auratus ist dieser Umstand schon im Epitheton der Mikroorganismen ausgedrückt. Bei anderen Fischseuchen erwies sich Staphylococcus pyogenes aureus als pathogen für Cobio fluviatilis und Bacterium vulgare für Leuciscus rutilus, während sich alle anderen Fische refractär verhielten.

Flügge sagt beim Capitel „Natürliche Immunität und Disposition“: es „ergiebt das Experiment in der Regel, dass Kaltblüter sich gegen die Parasiten der Warmblüter resistent verhalten“ und führt Beispiele dafür an. „Im Allgemeinen scheinen dieselben für Bakterieninfectionen überhaupt schlecht disponirt zu sein (vgl. dagegen Seite 307 betr. Krebse), denn es sind bisher nur wenige Krankheiten solcher Art bei ihnen gefunden worden, die zum Theil übrigens noch zweifelhafter Natur sind“ . . . „Aehnliche Differenzen der natürlichen Immunität, die wir bei Thieren verschiedener Arten finden, existiren aber auch zwischen den Rassen und sogar zwischen den Individuen derselben Species.“

Bei Nr. 14 gelang es mir später doch, eine tödtliche Infection vom Magen aus hervorzurufen. Ob dieser Erfolg auf einer grösseren Empfänglichkeit der Barbe gegenüber der Forelle beruht oder auf Virulenzsteigerung, darüber lässt sich streiten; ich neige auf Grund späterer Versuche letzterer Hypothese zu.

Das Krankheitsbild bei den geimpften Fischen war ein wenig charakteristisches, und die einzelnen Symptome waren inconstant. Die Thiere zeigten eine gewisse Trägheit und Mattigkeit in ihren Bewegungen und lagen fast andauernd ganz regungslos am Boden des Behälters.

Dem Ergreifen mit der Hand leisteten sie nicht den Widerstand wie gesunde Fische, oft gar keinen. Vorgeworfene Nahrung wurde gar nicht beachtet, während gesunde Controlfische sofort darnach schnappten. In späteren Stadien der Erkrankung machten sich häufig vorübergehende Gleichgewichtsstörungen bemerkbar. Bei Nr. 4, 5 und 14 sah ich dieselben kurz vor dem Tode constant werden und in eine Paralyse der hinteren Körperhälfte übergehen; Kopf und Brustflossen blieben beweglich. Die Thiere lagen in diesem Zustand auf einer Seite am Boden des Beckens. Wenn man sie in richtiger Lage an die Oberfläche des Wassers brachte und losliess, sanken sie mit dem Kopf voran unter, indem sie auf die Seite fielen. Bei den anderen Fischen konnte ich das Phänomen leider nicht studiren, weil mir die geregelte Arbeitszeit in den Instituten im Besuch meiner Patienten eine Beschränkung auferlegte. Solche Paralysen in Folge colibacillärer Infectionen wurden auch schon beim Menschen beobachtet. Flügge erwähnt dieselben mit folgenden Worten: „Ob die Paralysen, die im Gefolge von Cystitis, Pyelonephritis und Darmkatarrhen

('Landry'sche Paralyse') auftreten durch die giftigen Producte des Colonbacillus oder durch dessen Eindringen in das Rückenmark verursacht werden, wie Gilbert und Lion auf Grund ihrer oben erwähnten Thierversuche annehmen, ist noch nicht ausgemacht."

Die Mitleidenschaft der Verdauungsorgane bekundete sich durch aufgetriebenen Leib und Röthung im Bereiche der After- und Geschlechtsöffnung.

An verschiedenen Stellen der Körperoberfläche und auch in der Kiemen- und Mundschleimhaut waren Ecchymosen von Stecknadelkopf- bis Bohnengrösse zu bemerken; solche Ecchymosen, wie ich sie an den Kiefern und Kiemendeckeln beobachtete, dürften es wohl gewesen sein, welche Herrn Forstinspector Merz veranlassten, einen „starken Blutandrang nach dem Kopf" als Krankheitserscheinung anzugeben. Häufig schimmerten Hämorrhagieen an den Impfstellen durch Haut und Schuppen hindurch.

Farbenveränderung der Haut ist, obwohl sie unzweifelhaft auch durch nervöse Einflüsse zu Stande kommt und Erblassen z. B. bei Sauerstoffmangel des Wassers in Erscheinung tritt, bei Fischen als Krankheitssympton nur gering zu bewerthen, da sie nicht wie bei Homoiothermen auf Anämie und Hyperämie[1] beruht, sondern auf Contraction und Extension der Chromatophoren.[2]

Während ich bei gesunden Controlfischen gleicher Grösse 28 bis 36 Athemzüge pro Minute zählte, stieg die Frequenz bei den erkrankten Impfthieren auf 90 bis 96. Die Dyspnoe erreichte manchmal einen solchen Grad, dass das Maul bei der Exspiration nicht ganz geschlossen wurde.

Die beiden Krebse erlagen der Impfung sehr schnell, was mit dem Befund Hofer's[3], „dass sich von allen bisher bekannten Thieren kein ein-

---

[1] Nach Hofer (Die Krankheiten unserer Fische, *Allgemeine Fischerei-Zeitung*, 1902, S. 157) besitzt die Fischhaut nur spärliche Capillaren und zwar ausschliesslich die Cutis, welche nicht wie bei Warmblütern mit zahlreichen gefässführenden Papillen in die Oberhaut vorspringt.

[2] Forelle 4 und 5 hielt ich in einem naturfarbenen, also gelblich-weissen Holzbottich in einer ziemlich dunkeln Ecke. Nach Verlauf von 24 Stunden war Nr. 5 ganz gleichmässig lehmgelb gefärbt, während Nr. 4 grosse schwarze Flocken auf lehmgelbem Untergrund zeigte, so dass selbst ein Zoologe die Fische schwerlich für Forellen gehalten hätte; die rothe Farbe war ganz verschwunden. Gasbeleuchtung übte auf die so gefärbten Fische keinen Einfluss aus. Als ich sie aber in einem Glasbecken in einen hellen Raum setzte, erlangten sie binnen 1/4 Stunde wieder ihre normale Färbung.

[3] Untersuchungen über die Krebspest in Russland *Allgemeine Fischerei-Zeitung*. 1900. Bd. XV. S. 426.

ziges so überaus hinfällig gegenüber Bakterieninfectionen erweist, wie der Krebs" in Einklang steht. Die Erkrankung manifestirte sich dadurch, dass die Thiere nur träge Bewegungen ausführten, oft auf den Rücken fielen, ohne sich wieder herumdrehen zu können und sich auf Reize nicht mit den Scheeren vertheidigten oder zur Flucht anschickten.

Die drei Frösche reagirten auf die Injection der Cultur gar nicht. Infectionsversuche mit Bacterium coli bei Fröschen lagen bisher noch nicht vor; wohl aber hat Roger[1] interessante Experimente mit Colitoxin bei diesen Thieren angestellt, und der Erfolg meines Intoxicationsversuches stimmte, wie bereits erwähnt, mit den Resultaten dieses Forschers überein.

Ob der Teichmolch in Folge einer gelungenen Infection einging, muss ich selbst bezweifeln, obwohl ich Coli A. aus den angeführten Organen wieder in Reincultur züchten konnte, denn die Autopsie gab mir keine Anhaltspunkte dafür, wie denn überhaupt anatomische Veränderungen bei solch' kleinen Objecten schwer erkennbar sind.

Entsprechend den klinischen Erscheinungen war auch der pathologisch-anatomische Befund ein wechselnder. Immer waren die localen Läsionen an der Impfstelle am intensivsten.

Die äussere Haut zeigte die erwähnten Ecchymosen, vorzugsweise an den Kiemendeckeln und Flossen. Mundhöhle mit zähem farblosem oder weissem Schleim angefüllt. Kiemen blassroth oder grau, mit stecknadelkopfgrossen Petechien, in Schleim gehüllt. After- (und Geschlechts-) öffnung geröthet und geschwollen. Musculatur in der Umgebung des Impfcanals blutdurchtränkt, schmutzigroth, von breiiger Consistenz. Peritonealhöhle enthielt blutige Flüssigkeit. Magen- und Darminhalt bei intrastomachaler Impfung übelriechend. Darmwand diffus geröthet und ramiform inicirt. Leber mit punktförmigen Blutungen im serösen Ueberzug und ramiformer Röthung; Parenchym leicht zerreisslich. Gallenblase prall angefüllt; anliegende Wand von Magen und Duodenum grün imbibirt. Milz schwarzroth, Kapsel gespannt, hämorrhagischer Tumor. Schwimmblase meist halbleer. Nieren blau- bis schwarzroth, stark geschwollen, so dass die Schwimmblase ihre Form als Eindruck auf ihnen hinterliess. Dass der Blutreichthum der Nieren wirklich auf hämorrhagischer Entzündung beruhte, ist leicht erklärlich; denn die Niere der Fische steht auf dem Stadium des Mesonephros, der Urniere und befindet sich durch ihre Nephrostome in offener Communication mit der Leibeshöhle, kann also direct Bacillen und Toxine aufnehmen. Man könnte den Einwand einer postmortalen Hypostase erheben, weil todte Fische auf dem Rücken schwimmen. Ich habe aber gefunden, dass frisch gestorbene Fische

[1] A. a. O.

ebenso wie andere Wasserleichen auf dem Boden des Behälters liegen, selbst bei vollständig gefüllter Schwimmblase, der lebende Fisch schwimmt nur unter Zuhülfenahme der Brust- und Bauchflossen, welche als Schwebeapparate functioniren; die Cadaver steigen erst später bei Beginn der Fäulniss und Gasentwickelung hoch. Das Myocard war wie gekocht; Atrium stark gefüllt mit schlecht geronnenem, theerartigem Blut; Poikilocytose (vgl. Seite 288).

Bei den Krebsen war der Zerfall der Leberdrüsen auffallend; dieselben bildeten einen grüngelben Brei, an dem von dem normalen Aufbau aus Schläuchen nichts mehr zu erkennen war. Der Darm war inicirt.

Coli A. war bei den Fischen durch Ausstrichpräparate in fast allen Organen nachweisbar. Immer waren sie theils zerstreut, theils in dichten Haufen in Peritonealsecret, Herzblut, Milz und Niere zu finden. Wenn einmal bei einem Organ die Bacillen im Präparat nicht zu sehen waren, so liessen sie sich doch stets culturell nachweisen. Die durch Agarimpfung erhaltenen Culturen waren meist Reinculturen; die Organe, aus denen ich solche erhielt, sind Seite 304 in der Tabelle angeführt.

Die Deckglasausstriche aus Milz, Niere und Impfcanal in der Musculatur stellten einfach Blutpräparate dar in Folge der hämorrhagischen Beschaffenheit dieser Organe.

Im Peritonealsecret fand ich häufig grünliche Krystalle: Biliverdin, deren Anwesenheit ich mir durch eine postmortale Osmose der Galle durch die Wand der prall gefüllten Gallenblase hindurch erkläre.

Der bakteriologische Befund bei Nr. 6, 7 und 8 war analog dem bei den Versuchsfischen.

Virulenzabnahme.

Im Winter 1902 musste ich die Erfahrung machen, dass Coli A. dem gemeinen menschlichen Fäcesbacillus auch in der ausserordentlichen Variabilität der Virulenz vollkommen entsprach. Wenn bei den Infectionsversuchen im Sommer schon eine Virulenzsteigerung vorzuliegen schien, so zeigte es sich jetzt im November, dass bei intramusculärer und intraperitonealer Inoculation 5 ^{ccm} Bouilloncultur keine pathogene Wirkung mehr ausübten, mithin Coli A. seine Infectiosität eingebüsst hatte. Diese Versuche stellte ich an je zwei Exemplaren von Squalius cephalus, Barbus fluviatilis und Anguilla vulgaris an. Von diesen starb der eine Squalius nach 2 Tagen durch einen unglücklichen Zufall an Erstickung, der andere nach 13 Tagen an einer Saprolegnienerkrankung der äusseren Haut. Die Bacillen waren durch Cultur an der Impfstelle noch nachweisbar, doch entwickelten sich nur wenige Colonieen, die Mehrzahl der einverleibten

Bacillen war verschwunden, da dieselben zu „Laboratoriumsbacillen“, unschädlichen Saprophyten geworden waren und speciell „die Fische in ihrem Blut besonders kräftige baktericide Stoffe besitzen, deren Wirkung nach den bisherigen Untersuchungen sogar kräftiger ist als z. B. bei den Säugethieren“ (Hofer).

Der Virulenzverlust des Coli A. ist durch folgende Umstände zu erklären:

1. Die Bacillen wurden während der dreimonatlichen Herbstferien, in denen die Institute für Praktikanten geschlossen sind, ohne Thierpassage nur künstlich von Agar zu Agar gezüchtet, also an saprophytische Lebensweise angepasst.

2. Die Bacillen wurden dabei durch ihre eigenen Stoffwechselproducte ungünstig beeinflusst; sah ich doch, dass sie bei Lufteintritt in einer 4 Monate alten Bouilloncultur abgestorben waren.

3. Die Nichtinfectiosität der Bacillen im Winter hing auch, wie ich experimentell durch Cultur beweisen konnte, mit der niedrigen Temperatur des Wassers und dem zu Folge auch der des Fischkörpers zusammen. Die Temperatur des Leitungswassers betrug 9° und bei Fischen und Fröschen übersteigt die Körperwärme die des umgebenden Mediums nach Munk[1] nur um 0·05 bis 0·1°. Bei 9° vermehrte sich Coli A. aber nicht mehr. Als ich ein geimpftes Agarröhrchen in einem Wasserglas unter den geöffneten Leitungshahn stellte, war nach 24 Stunden nur der über das Niveau des Wassers herausragende Theil des Agar mit einem schwachen Belag versehen, der übrige Theil ganz frei. Nachdem ich das Röhrchen in den Brütraum gebracht hatte, bedeckte sich der Nährboden rasch mit einem üppigen Belag.

Flügge sagt über diesen Punkt: „Die Eigenwärme des Thierkörpers ist für diejenigen Saprophyten, die nur bei niederer Temperatur gedeihen, und umgekehrt die niedere Temperatur der Kaltblüter für Tuberkelbacillen, Gonokokken, Influenzabacillen ein Grund, der genügt, ein Wachsthum zu verhüten.“

Infectionsversuche mit Bacterium coli commune.

Mit Coli V. das ich am 7. Juli 1902 aus meinem eigenen Stuhl bei ungestörter Darmthätigkeit isolirt und seitdem (also 4 Monate lang) nur künstlich fortgezüchtet hatte, nahm ich Controlimpfungen vor, die ich hier tabellarisch zusammenstelle:

---

[1] *Physiologie des Menschen und der Säugethiere.*

Nummer	Versuchsthiere	Dosis in ccm	Impfstelle	Impftag
1	Barbus fluviatilis	1	intraperitoneal	7. XI. 1902
2	"	3	"	"
3	"	2	intrastomachal	"
4	"	1	intramusculär	"
5	"	5	intraperitoneal	21. XI. 1902.
6	"	4	intramusculär	14. XII. "
7	"	5	"	22. XII. "

Von den Impfthieren erkrankte und starb keins, was mit den bisherigen Erfahrungen in Einklang steht (vgl. S. 306).

Dass jedoch Bacterium coli commune für Fische pathogen sein kann, habe ich dadurch bewiesen, dass ich solche unter günstigen Bedingungen tödtlich inficirte. Zur Impfung verwandte ich einen für Homoiothermen pathogenen Colistamm aus einem diarrhoischen Stuhl vom Menschen, und die Versuchsfische brachte ich auf eine Körpertemperatur von 20° mittels der unten zu besprechenden Einrichtung. Hier die Resultate:

Nr.	Versuchsthiere	Dosis in ccm	Impfstelle	Impftag	Todestag
1	Squalius cephalus	2	intraperitoneal	10. I. 03.	12. I.
2	" "	1	"	14. I. "	15. I.
3	" "	1	intrastomachal	16. I. "	17. I.

Die Krankheitserscheinungen und der Obductionsbefund waren dieselben wie bei den Coli A. eingegangenen Fischen.

Zuletzt impfte ich zur Erforschung ihrer Wirkung bei Homoiothermen noch je eine Taube mit 1 ccm Bouilloncultur von Coli A. und V. in den musculus pectoralis major.

Die mit Coli V. inficirte erkrankte am zweiten Tag unter folgenden Symptomen: Gesträubtes Gefieder, Apathie, verminderte Fresslust, taumelnde Bewegung, welche bis zu dem am neunten Tage eingetretenen Tod gleichmässig bestehen blieben.

Bei der Section fand ich Folgendes: An der Impfstelle war die Brustmusculatur stark geschwollen und von harter Consistenz. Nach Entfernung der Haut schimmerte es auf der Höhe der Verdickung gelblich aus der Tiefe durch. Beim Einschneiden traf ich auf ein fast taubeneigrosses, graubraunes, trockenes, wie gekocht aussehendes Stück nekrotischer Muskelsubstanz, das von der gesunden Umbgebung durch

eine entzündliche Demarkationszone abgegrenzt war. Den Sphacelus konnte ich mit der Pincette leicht herausheben und aus ihm die Bacillen wieder in Reincultur gewinnen. An den inneren Organen fand ich nichts Abnormes. So konnte auch Sanfelice[1] sogar mit dem virulenten Colibacterium einer Taubenseuche bei subcutaner Impfung von Tauben nur locale Abscesse hervorrufen.

Bei der anderen Taube traten keinerlei Krankheitserscheinungen zu Tage. Als ich dieselbe nach 11 Tagen tödtete, fand ich die gleichen localen Läsionen wie bei der ersteren.

Virulenzsteigerung.

Durch weitere Versuche wollte ich nun feststellen, ob Coli A. experimentell durch häufige Thierpassage wieder virulent gemacht werden könnte.

Zu dem Zwecke benutzte ich als Impffische fortan nur eine Species, nämlich Squalius cephalus und inoculirte zunächst grosse Dosen. Das jeweilige Impfmaterial gewann ich durch directe Ueberimpfung aus dem Thierkörper in Bouillon; von der Reinheit der Cultur überzeugte ich mich durch Parallelcultur auf Agar und Präparate. Die Bouillon meliorisirte ich durch Zusatz von 5 Procent Glycerin und je eines Platinlöffels voll Kreide zu einem Röhrchen zwecks Neutralisation der in Folge Vergährung entstehenden Säure und Paralysirung ihrer schädigenden Wirkung. Um den entwickelungshemmenden Einfluss der niedrigen Wasser- und Körpertemperatur der Fische auf die Bacillen auszuschalten, hielt ich die Thiere in erwärmtem Wasser; ich wählte dazu eine Temperatur von 20°, wie sie wohl das Wasser des Lago di Lugano zur heissesten Jahreszeit haben kann.[2]

Um steten Zufluss frischen Wassers und doch Constanz der Temperatur und Wassermenge im Fischbehälter zu erzielen, traf ich folgende Einrichtungen:

In einem grossen Behälter aus Zinkblech erwärmte ich das Wasser durch einen Thermostat *Ths.*, der an die Gasleitung durch Schlauch *G* angeschlossen war. Frisches Leitungswasser floss durch Schlauch *W* zu

---

[1] Ueber einige Infectonskrankheiten der Hausthiere in Sardinien. — Eine Seuche bei Tauben durch Bacterium coli verursacht. *Diese Zeitschrift.* 1895. Bd. XX. S. 1.

[2] Nach dem „Conto-Reso del Consiglio di stato della repubblica e cantone del Ticino" hatte das Wasser des Lago di Lugano am 25. April 1893 Morgens 9 Uhr 40 Min. an der Oberfläche eine Temperatur von 11° bei einer Luftwärme von 20°, am 25. October Mittags eine solche von 16° bei einer Luftwärme von 17·6°.
(Tav. VIII, 1: Temperatura dell' acqua del' Lago.)

und durch *S*, welcher eine grössere lichte Weite haben muss, ab in ein Wasserglas *Gl*, das von einem Stativ *St* mittels einer Klammer *K* gehalten wurde. Nach dem Princip der communicirenden Röhren konnte nun das Wasser im Becken nicht über das Niveau des Wasserglasrandes steigen; das überschüssige Wasser floss aus dem Glase über den vom Ring *R* gehaltenen Trichter *T* und wurde durch den Schlauch *A* abgeleitet. Der Behälter war mit einem Drahtgitter *D* bedeckt, durch welches ein Thermometer *Thm.* in das Wasser hineinhing.

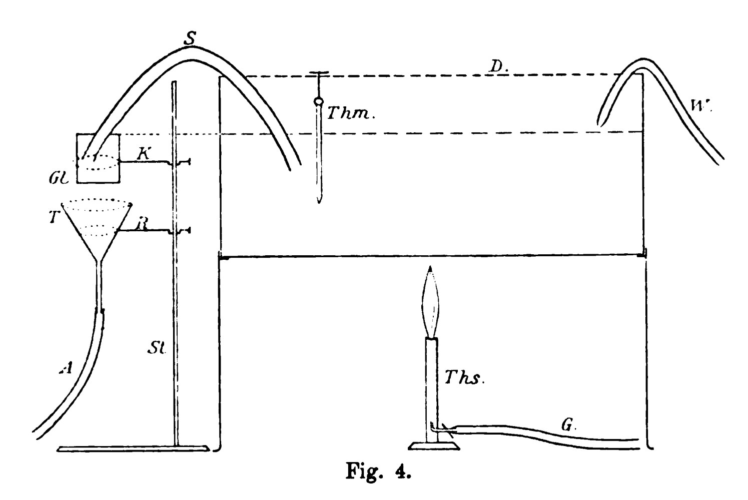


Fig. 4.

Die Versuchsfische fühlten sich in dem Wasser von 20° Wärme äusserst behaglich.

Die Resultate meiner Impfungen gebe ich hier in einer Tabelle wieder.

Nummer	Dosis in ccm	Impfstelle	Impftag	Todestag
1	5	intramusculär	14. XII. 02.	17. XII. 02.
2	4	"	22. XII. "	23. XII. "
3	3	intraperitoneal	9. I. 03.	10. I. 03.
4	2	"	11. I. "	12. I. "
5	1	"	14. I. "	15. I. "
6	1	intrastomachal	16. I. "	17. I. "
7	½	"	19. I. "	20. I. "
8			"	"
9			"	"

Es gelang mir unter den genannten günstigen Bedingungen durch siebenmalige Thierpassage schon, die Virulenz von Coli A. so wiederher-

zustellen, dass ich zunächst mit $^1/_2$ ccm Cultur vom Magen aus eine rasch zum Tode führende Infection hervorrufen konnte und dass dann gesunde, nicht geimpfte Fische (Nr. 8 und 9) sich durch das Wasser inficirten und starben. Wie bei allen anderen, so konnte ich speciell auch bei diesen beiden die Bacillen im Peritonealsecret nachweisen.

Weitere Infectionsversuche vom Wasser aus nahm ich nicht vor, um nicht eine Verunreinigung der Aare auf dem Wege der Canalisation herbeizuführen.

Zur Controle jedoch, dass wirklich eine artificielle und keine spontane Virulenzsteigerung der Cultur vorlag, impfte ich noch je einen Versuchsfisch unter denselben günstigen Bedingungen mit 1 ccm Cultur, welche die Thierpassage nicht durchgemacht hatte, intramusculär, intraperitoneal und intrastomachal. Diese Impfungen hatten ein negatives Resultat.

Betrachtungen über Pathogenese, Verlauf, Erlöschen und Charakter der Epizootie.

Nachdem ich die Aetiologie des Agonisterbens, erkannt hatte, musste ich mir zunächst die Fragen vorlegen:

„Woher stammten die Bacillen, wie gelangten sie in den Körper der Agoni, und wie lässt sich ihre specifische Infectiosität für letztere erklären?"

Für die Beantwortung dieser Fragen kamen drei Möglichkeiten in Betracht; diese sind:

1. Bacterium coli commune mit allen charakteristischen Eigenschaften ist ständiger parasitischer Darmbewohner der Agoni. Die Entstehung der Seuche konnte dann auf eine Autoinfection eines oder mehrerer Individuen zurückgeführt werden. Für solche Infektionen mit bereits im Körper vorhandenen Bakterien im Gefolge des Eintrittes disponirender Factoren führen Birch-Hirschfeld[1] gerade Infektionen des Menschen mit Bacterium coli commune als bestes Beispiel an.

Dass dabei eine Allgemeininfection entstehen kann, beweisen zahlreiche Fälle bei Warmblütern. Beim Menschen wurde dies beobachtet im Gefolge von Hautulceration, Angiocholitis, Cystitis, Winkel'scher Krankheit, Influenza und infectiöser Enteritis[2]; eine typhusähnliche Hausepidemie colibacillärer Natur beschrieben Sion und Negel.[3] Bei Thieren

---

[1] *Lehrbuch der pathol. Anatomie.* 5. Aufl. I. Hälfte.

[2] Flügge, *Die Mikroorganismen.* 1896.

[3] Ueber eine von einem atypischen Colibacillus veranlasste Hausepidemie hydrischen Ursprunges. *Centralblatt für Bakteriologie.* 1902.

haben wir folgende colibacillären Allgemeininfectionen: Nach Nocard[1] Papageienmykose und bösartiges Katarrhalfieber des Rindes, nach Zchokke[2] infectiöse Parese des Rindes, nach Piorkowski und Jess[3] ein seuchenartiges Pferdesterben, nach Eberth und Schimmelbusch[4] die Frettchenseuche, nach Kovárzik[5] eine Meerschweinchenepizootie, nach Sanfelice[6] eine Taubenseuche. Bei den meisten dieser Thiere ist Bacterium coli commune auch als normaler Darmbewohner nachgewiesen worden.[7]

Die Voraussetzung für eine Autoinfection dürfte bei den Agoni aber schwerlich zutreffen. Gegen sie spricht schon die üppige Wachsthumsfähigkeit der Bacillen bei 37°, welche bei Bacillen der Poikilothermen niemals vorhanden ist (vgl. Bact. salmonicida, Bact. ranicida u. s. w.). Auch ist Bacterium coli commune bisher weder im Agoni- noch überhaupt im Fischdarm gefunden worden. Emmerich und Weibel[8] fanden ein die Gelatine verflüssigendes Stäbchen mit Komma- und S-Formen im Forellendarm. Ich selbst habe auch im Darminhalt von Forellen nach Colibacillen gefahndet, isolirte aber nur einen nach Gram färbbaren Streptococcus, einen sehr grossen und dicken Bacillus mit abgerundeten Enden und ein mittelständige Sporen bildendes Stäbchen, die sich alle drei bei 37° nicht vermehrten. Auch Remmelts[9] hat sich mit solchen Studien beschäftigt; er schreibt:

„Bei den beiden Seefischen (Botte und Scholle) fiel die Untersuchung negativ aus, ebenso beim Barsch; beim Aal dagegen positiv; . . .“ und schliesst mit den Worten:

„Ob das Bacterium coli commune sich bei anderen Fischen vorfindet, bleibt noch in Frage, weil das negative Resultat meiner nur einmaligen Untersuchung mich nicht zu einer Generalisation berechtigt. Sein Vorkommen beim Aal steht fest.“

Mir scheint nicht so fest wie Remmelts es darstellt; S. 17 sagt er nämlich ausdrücklich: „Für die Diagnose Bacterium coli commune wurden Stäbchen mit Eigenbewegung als Bedingung gestellt, die auf der Oberfläche der Gelatine in Häutchenform wachsen,

[1] *Les maladies microbiennes.*

[2] *Schweizer Archiv für Thierheilkunde.* 1896.

[3] *Berliner thierärztl. Wochenschrift.* 1901. S. 4.

[4] A. a. O.

[5] Meerschweinchenepizootie durch eine Varietät des Colibacillus verursacht. *Centralblatt für Bakteriologie.* 1903. S. 143.

[6] *Diese Zeitschrift.* 1895. Bd. XX. S. 1.

[7] Remmelts, Untersuchungen, betreffend Bacterium coli commune bei Säugethieren, Vögeln und Fischen. *Inaug.-Diss.* Bern 1902.

[8] *Archiv für Hygiene.* 1894. Bd. XXI. S. 1.

[9] A. a. O.

dieselbe nicht verflüssigen, Trauben- und Milchzucker unter Säuerung und Gasbildung vergähren, Milch coaguliren und in eiweisshaltigen Substraten Indol bilden.“ Und dann constatirt er bei seinem Aalbacillus Nichtvermehrung bei 37°, Unbeweglichkeit, Nichtvergährung von Laktose, Nichtcoagulirung der Milch. Die Agglutinationsversuche und Neutralrothcultur hat er leider gerade bei diesem nicht ausgeführt. Ich halte diesen Bacillus für näher verwandt mit der Aërogenesgruppe wegen der Unbeweglichkeit und Bildung eines schleimigen Häufchens auf dem Boden der Bouillonröhrchen.

2. Coli A. stammte direct aus dem Wasser des Lago di Lugano. Ob Bacterium coli commune in demselben zu finden ist, weiss ich nicht; es liegt mir zwar eine quantitative bakteriologische Untersuchung[1] vor, aber keine qualitative. Der Fall ist jedoch anzunehmen, da Weissenfeld[2] fand, „dass Bacterium coli commune aus Wässern jeder Herkunft, guten und schlechten zu züchten sei, wenn man nur genügend grosse Mengen des Wassers zur Züchtung benutzt“ und nach Mittheilung Dr. Vinassas in Lugano alle Aborte direct in die Canalisationen führen und diese direct in den See. Ein solcher Spaltpilz aus dem Wasser müsste dann erst durch günstige äussere Lebensbedingungen und prädisponirende causae internae der Agoni eine specifische Pathogenität für diese erlangt haben. Von ersteren zähle ich auf:

a) Der ganze Lago di Lugano hat nur einen einzigen Abfluss, die kleine Tresa, so dass eine Wassererneuerung nur in minimalem Maasse stattfindet und, wie Vinassa sagt „che il bacino di Lugano ha una corrente rotatoria“, dass das Luganer Becken eine rotirende Strömung hat.

b) In Lugano werden die ganzen Abwässer der Stadt in den See geleitet, und in den anderen Uferstädten wird es kaum besser um die Canalisation bestellt sein; das Wasser muss daher in der Nähe der Kloakenmündungen hochgradig organisch verunreinigt sein.

c) Höhere Temperatur des Seewassers in der heissen Jahreszeit.

Als prädisponirende Factoren der Agoni führe ich ihre empfindliche Organisation und den eben unter c) genannten Umstand an. Brehm bemerkt über dieses Moment: „Beinahe alle Meeresfische sind gegen den Temperaturwechsel des Wassers sehr empfindlich und vertragen die Versetzung aus einem Klima in ein anderes nicht.... Bei den Süsswasserfischen ist die Temperatur des Wassers von grossem Einfluss auf ihre Lebensthätigkeit im Allgemeinen....“

---

[1] Conto-Reso del Consiglio di stato della republica e cantone del Ticino. 1893.

[2] Der Befund des Bacterium coli im Wasser und das Thierexperiment sind keine brauchbaren Hülfsmittel für die hygienische Beurtheilung des Wassers. *Diese Zeitschrift.* Bd. XXXV. S. 78.

Auch Senneboghen[1] schreibt in Betreff seines „morbo maligno delle anguille“: „Als wiederholt beobachtete Thatsache sticht hervor, dass die Krankheit dann auftritt, wenn grosse Hitze anhaltend herrscht vereint mit niedrigem Wasserstand, besonders zur Periode des Laichens, wie schon Bull[2] erkannt hat.“ Dass ein saprophytischer Colistamm pathogen werden kann, habe ich experimentell gezeigt, dass aber Coli in der Natur, im Wasser erst infectiös werden sollen, ist sehr unwahrscheinlich, und an und für sich sind sie es nicht, wie die Untersuchungen von Levy und Bruhns[3] dargethan haben. Ueber pathogene Colibakterien sagen diese Autoren: „Treffen wir sie in einem Wasser, so dürfen wir mit Wahrscheinlichkeit behaupten, dass sie vor noch nicht allzulanger Zeit von aussen in das Wasser hineingelangt sind, dass es sich in der grössten Mehrzahl der Fälle um ein verunreinigtes Wasser handelt.“

Damit wurde ich auf die dritte Möglichkeit übergeleitet, welche am meisten für sich hat, dass nämlich

3. Coli A. einen virulenten Colistamm eines Warmblüters darstellte, der mit den Abwässern in das Seewasser gelangte und sich für Agoni pathogen verhielt.

Das speciell im Stuhle des Menschen virulente Colibakterien vorkommen können, ist lange bekannt; z. B. bei Typhus, Cholera nostras, Cholera asiatica, Dysenterie.[4] Die Virulenz eines Coli aus diarrhoïschen menschlischen Fäces für Fische habe ich erwiesen.

Auch mit dem Harne kann virulentes Coli entleert werden, so bei Pyelonephritis, Cystitis und Urethritis.[4]

Von Hausthieren aus können ebenfalls solche mit dem Kot oder Urin ins Wasser gelangen bei gewissen Erkrankungen; als solche zähle ich auf: infectiöse Kälberdiarrhoe, Darmkatarrhe verschiedener Thiere[5], Enteritis crouposa der Katze, Colibacillosis des Kalbes[6] u. s. w., ferner Cystitis des Hundes[7], Pyelonephritis suppurativa des Hundes, Nephritis des Hundes und Schweines[8], Colpitis, Retentio secundinarum, Abortus und puerperaler Colibacillosis des Rindes.[9]

---

[1] A. a. O.

[2] *Piscicultura Marina.* Padova 1891. S. 318.

[3] Zur Hygiene des Wassers. *Archiv für Hygiene.* 1899. Bd. XXXVI. S. 178.

[4] Flügge, *Die Mikroorganismen.* 1896.

[5] Jensen, Bacterium coli commune als Krankheitserreger bei Thieren. *Berl. thierärztl. Wochenschrift.* 1896. Nr. 50.

[6] Poels, *Rapport over Kalverziekten in Nederland.* 1899.

[7] Jensen, a. a. O.

[8] Nocard, a. a. O.

[9] Besnoit, Puerperale Colibacillose bei einer Kuh. *Schweizer Archiv f. Thierheilkunde.* Bd. XLIV. Heft 5.

Dass eine der genannten Erkrankungen bei Mensch oder Thier zur Zeit der Agoniseuche vorgekommen wäre, ist mir nicht bekannt geworden; aber eine andere Seuche, die Hühnercholera, forderte unter den Hühnern nach Mittheilung des Herrn Canton-Forstinspector Merz grosse Opfer. Da nun ausgedehnte Untersuchungen von Rahner[1], Joest[2] und zuletzt auch Remmelts dargethan haben, dass Bacterium coli, welches keine Verschiedenheit gegenüber dem des Menschen besitzt, immer in grossen Mengen als obligater Parasit den Hühnerdarm bewohnt, so legte mir die Analogie mit den oben aufgezählten Beispielen — Analogie ist ja ein Leitmotiv der Forschung — die Annahme nahe, dass mit den Excrementen der an Cholera erkrankten Hühner auch Colibakterien mit virulentem Charakter in den See gelangt waren.

Der Modus einer Infection der Agoni durch pathologische Fäces erscheint um so annehmbarer, als viele Fische sich mit Vorliebe an den Ausmündungen von Canalisationen (besonders der Schlachthäuser) aufhalten und auch geradezu Koth fressen, so dass solche Stellen immer von Anglern belagert werden.[3]

Vielleicht war der Tod der 15000 Barben, Schleien und Barsche auf dasselbe Bacterium zurückzuführen, welches 4 Wochen später das Agonisterben verursachte. Jedenfalls stammte dasselbe primär von einem Warmblüter ab und hatte seinen infectiösen Charakter im Wasser conservirt. Darf man doch nach Levy und Bruhns auf eine gewisse Dauerhaftigkeit der pathogenen Eigenschaften des Coli im Wasser schliessen und eine Lebensdauer von mehreren Wochen und darüber in Brunnen- bezw. nicht stark strömendem Wasser annehmen.

Auch der Verlauf der Seuche spricht für eine Verunreinigung des Wassers mit thierischen oder menschlichen pathologischen Fäkalien. Wenn es hiess, dass die Krankheit ihren Höhepunkt erreichte, als die in den See mündenden Flüsse trüb wurden, so lag das weniger an diesem Umstande an und für sich, als vielmehr an den ihn verursachenden Regengüssen und dem Hochwasser, welches eine erhöhte Zufuhr der verunreinigenden Materie und eine leichtere Verbreitung derselben bewirkte.

Für die „angebliche“ grössere Mortalität in den Morgenstunden und kühlen Nächten kann ich keine genügende Erklärung finden; sie wäre leicht verständlich, wenn Coli A. ein niedriges Temperaturoptimum gehabt hätte.

---

[1] *Centralblatt für Bakteriologie.* Bd. XXX. Nr. 6.

[2] *Berliner thierärztl. Wochenschrift.* 1902. Nr. 16.

[3] Auch von Spitta beobachtet: Weitere Untersuchungen über Flussverunreinigung. *Archiv für Hygiene.* 1903. S. 114.

Das Erlöschen der Epizootie stand vielleicht auch mit dem Trübwerden oder vielmehr mit dem Wiederklarwerden des Wassers in Verbindung.

Hofer[1] sah sich veranlasst, die in Kreisen der Fischzüchter verbreitete Ansicht, man könne durch ein Antrüben des Wassers mit Lehm Fischkrankheiten heilen, experimentell zu prüfen. Aus seinen Versuchen ging hervor, „dass der Lehm in der That nur eine mechanische, klärende Wirkung auf das Wasser besitzt, da er Bakterien und Bakteriengallerten, die im Wasser flottiren, zu Boden zu reissen im Stande ist, dass er aber, wie schon die ersten Versuche gezeigt hatten, das Wachsthum und die Entwickelung derselben nicht beeinflusst.“ Auf Grund dieses Resultates empfiehlt Hofer, bei Fischkrankheiten das Wasser therapeutisch mit Lehm zu trüben und dann zu erneuern.

Vielleicht dürfte die von Senneboghen beim „morbo maligno delle anguille“ beobachtete Thatsache, dass „die Epizootie auch unerwartet nach einem starken Regenguss abbrechen kann“, auf einer solchen mechanischen Wasserreinigung beruhen.

Die Agoniseuche besass im Allgemeinen die Symptome einer Erkrankung, die man bisher als „Fischtyphus“ zu bezeichnen pflegte; ich habe aber die Benennung „Agonityphus“ vermieden aus bestimmtem Grunde.

„Solange sich die ärztliche Kunst — schreiben Conradi und Drigalski[2] — noch hauptsächlich auf die symptomatische und anatomische Diagnostik stützen musste, grenzte man von dem Typhus abdominalis eine ganze Reihe ähnlicher Krankheitsbilder ab. So unterschied Griesinger von dem Ileotyphus das Typhoid und bezog in letztere Krankheitsgruppe das biliöse Typhoid, die Febris gastrica, Febricula u. s. w. ein. Als aber eine exacte ätiologische Forschung einsetzte und der Typhusbacillus durch Koch, Eberth und Gaffky entdeckt war, gab man die Anschauung von der Vielheit auch in ihrer Ursache verschiedener typhöser Krankheitsbilder auf, und man versteht zur Zeit unter Typhus eine ätiologische Einheit.“

Demselben Gedanken haben in der Veterinärmedicin schon drei Jahre vorher Friedberger und Fröhner[3] Worte verliehen:

---

[1] Ueber Lehm als Heilmittel bei Fischkrankheiten. *Allgem. Fischerei-Zeitung.* 1902. Bd. XVII. S. 433.

[2] Ueber eine unter dem Bild des Typhus verlaufende, durch einen besonderen Erreger bedingte Epidemie. *Diese Zeitschrift.* 1903. S. 141.

[3] *Lehrbuch der speciellen Pathologie u. Therapie der Hausthiere.* 1900. Bd. I. S. 198.

„In früheren Zeiten hat man jede mit Blutzersetzung und schweren cerebralen Allgemeinerscheinungen verlaufende Infectionskrankheit mit dem Namen Typhus oder Faulfieber belegt. So waren namentlich der Milzbrand, die Septicämie, die Influenza und Brustseuche, der acute Rotz, die Meningitis cerebralis „typhöse" Krankheiten, und man sprach von einem „typhösen" Stadium dieses oder jenes Leidens, wenn während des Krankheitsverlaufes schwere Störungen von Seiten des Sensoriums hinzukamen. In diesem Sinne galt auch das Petechialfieber anfänglich als Typhus und wurde zur genaueren Unterscheidung von anderen typhösen Krankheiten speciell Pferdetyphus oder Petechialtyphus genannt. . . . Der Name Typhus hat sodann, wie leicht begreiflich ist, zu der Annahme einer Identität des Pferdetyphus mit dem Abdominal- und Flecktyphus des Menschen geführt; . . ." Diese Autoren werfen daher die Namen Pferdetyphus und Petechialtyphus über Bord.

So möchte ich nun auch die Bezeichnung „Fischtyphus" ausmerzen, da auch sie zu solch' unangenehmer Verwirrung führen muss, und wie wir gesehen haben, wurden in der That schon ätiologisch ganz verschiedene Fischseuchen als Typhus bezeichnet: von Canestrini die durch den Bacillus anguillarum hervorgerufene Aalseuche als „tifo exantematico contaggioso" (Senneboghen wandte die lateinische Benennung „typhus exanthematicus contagiosus" dafür an), von Studer und Piana die vorliegende durch Bacterium coli commune verursachte Agoniseuche als „Typhus" (S. 285) und von Forel und du Plessis die Barschseuche im Genfer See als „Typhus des Perches". Wenn daher die Agoniseuche einen Namen haben soll, so möchte ich sie „Colibacillosis Alosae fintae" nennen.

Therapie und Prophylaxe.

Wenn in einem grossen See eine solche ausgebreitete Fischepizootie auftritt, so sind wir ihr gegenüber einfach vollkommen machtlos. Etwas Anderes ist es, wenn es sich um Verseuchung eines Fischteiches oder kleinen Gewässers handelt; die therapeutischen Maassnahmen, die in einem solchen Falle zu ergreifen sind, hier aufzuzählen, kann ich mir ersparen, da in jeder Fischerei-Zeitschrift Grosses über Breites darüber zu lesen ist.

Das Einzige, was bei einer Seeseuche gegen die weitere Verbreitung gethan werden kann, ist, alle Cadaver und die auf der Oberfläche des Wassers schwimmenden erkrankten Fische abzusammeln und durch Verbrennen, Verscharren mit ungelöschtem Kalk oder Verarbeitung zu künstlichem Dünger in Form von Fleischmehl zu vernichten. Wegen ihrer

Function als gefiederte hygienische Wasserpolizei verdienen die fischfressenden Vögel, wie Vinassa schon sehr richtig bemerkte, der weitestgehenden Schonung.

Von viel wichtigerem Charakter sind die prophylaktischen Maassregeln gegen Fischseuchen, die in das Gebiet der Wasserhygiene fallen. Ich möchte diesbezüglich auf die Verhandlungen des Congresses verweisen, welcher anlässlich der „Internationalen Fischereiausstellung in Wien“ am 6. Sept. 1902 stattfand und folgende Forderungen aufstellte:[1]

1. Reinigungsanlagen für Abwässer.
2. Gesetzliche Vorschriften für dieselben.
3. Anstellung von Wasserinspectoren zur Beaufsichtigung.

Hiervon ist der erste Punkt weitaus der wichtigste. Zur Reinigung der Abwässer stehen uns jetzt drei Verfahren zur Verfügung:

a) Die Einrichtung der Rieselfelder, eine mechanische Reinigungsmethode, die aber oft, wie in dem Berliner Vorort Neu-Weissensee „bei Weitem nicht ausreichte, um die grosse Schmutzwassermenge aufzunehmen und zu reinigen. Die Folge dieser Ueberlastung war eine vollständige Verschlammung der Rieselfelder, die zu allerlei Missständen und Geruchsbelästigungen Veranlassung gab, auch häufige Beschwerden verursachte.“[2] Solche Anlagen beanspruchen ein riesiges Terrain, das nicht überall zur Verfügung steht.

b) Die biologische Kläranlage, wie sie jetzt Neu-Weissensee mit gutem Erfolge eingerichtet hat.[2] Hier werden die Schmutzwässer zunächst von gröberen Suspendien befreit und dann in Oxydationsbeete geleitet, die mit staubfrei gesiebter, poröser Steinkohlenschlacke gefüllt sind. Der Schlamm, welcher sich hier absetzt, wird in besonderen Beeten schnell getrocknet und mit Torf zusammen als Kompostdünger abgefahren. In dem Wasser findet unter Durchlüftung durch die Wirkung der Bakterien eine energische Zersetzung und Oxydation statt, wobei namentlich das freiwerdende Ammoniak nitrificirt wird und harmlose salpetersaure Salze entstehen; die gebildeten unschädlichen Gase, besonders Kohlensäure entweichen in die Luft. Die Kläranlage in Neu-Weissensee besitzt eine Leistungsfähigkeit von 2500 ^{cbm} pro Tag, und der Betrieb ist äusserst einfach.

c) Für Trinkwasserreinigung wird das Ozonisirungsverfahren sehr empfohlen, eine chemische Methode, auf der Oxydationskraft des Ozons

---

[1] *Allgemeine Fischerei-Zeitung.* 1902.

[2] Eine biologische Abwasser-Reinigungsanlage. *Technische Rundschau.* Wochenbeilage zum Berliner Tageblatt. 1903. Nr. 4.

beruhend.[1] Ein solches Ozonwerk ist seit einiger Zeit in Schiedam und Nieuwersluis[2] mit Erfolg in Betrieb, und ich glaube, eine derartige Anlage könne mit Leichtigkeit auch für Schmutzwässer construirt werden.

Die Bestrebungen der Fischereivereine verdienen jedenfalls schon im Interesse der Hygiene kräftige Unterstützung von Seiten der Mediciner.

Schlusswort.

Vorliegende Arbeit wurde während des Sommersemesters 1902 und während des Wintersemesters 1902/03 im Zoologischen Institut und Institut zur Erforschung der Infectionskrankheiten, Bern angefertigt.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, den Leitern dieser Institute, meinen hochverehrten Lehrern Herrn Prof. Dr. Th. Studer und Prof. Dr. E. Tavel, sowie dem Assistenten der Untersuchungsstation Herrn E. Tomarkin für das rege Interesse, mit dem sie meiner Arbeit folgten, und vielfache Anregungen an dieser Stelle meinen aufrichtigsten Dank auszusprechen.

Auch den Herren Prof. Dr. Hofer-München, Prof. Levi-Morenos-Venedig und Prof. Piana-Mailand, sowie Oberforstinspector Coaz-Bern, Cantonforstinspector Merz-Bellinzona und Dr. Vinassa-Lugano statte ich hiermit für Angabe und Ueberlassung von Litteratur meinen besten Dank ab.

---

[1] Vgl. Calmette, Stérilisation des eaux par l'ozone. *Annales de l'Institut Pasteur.* 1899.

[2] Van't Hoff, Die Reinigung des Trinkwassers durch Ozon. *Zeitschrift für Elektrochemie.* 1902. Nr. 30.

[Aus dem hygienischen Institut der Universität Utrecht.]
(Director: Prof. Dr. C. Eijkman.)

Ueber das Absterben von Bakterien beim Kochen unter erniedrigtem Druck.

Von

Dr. J. Schut jr.

(Hierzu Taf. V.)

I. Einleitung.

Beim Gebrauch von Desinfectionsöfen mit strömendem Wasserdampf wird gewöhnlich stillschweigend angenommen, dass man es mit Dampf von 100° C. zu thun hat. Weder Koch, dessen Dampfkochtopf das Laboratoriummodell für all dergleichen Oefen gewesen ist, noch diejenigen, die dessen Idee auf die Desinfectionspraxis anwendeten, haben jemals die Frage gestellt, ob es einen nennenswerthen Unterschied hinsichtlich der Schnelligkeit der Desinfection mache, ob das Wasser gerade bei 100° oder bei etwas niedrigerer Temperatur koche. Man pflegt z. B. beim Gebrauch jener Oefen den Barometerstand nicht in Betracht zu ziehen und wahrscheinlich mit Recht, weil nicht einzusehen ist, wie eine Differenz von etwa einem Grade oder von einer Fraction eines Grades im Siedepunkt einen nennenswerthen Einfluss haben könnte.

Eine ähnliche Frage erhebt sich beim Gebrauch von Desinfectionsöfen an Orten, die ansehnlich über dem Meeresniveau gelegen sind; auch dort sinkt der Siedepunkt des Wassers unter 100° C.

In seinem Jahresbericht des Laboratoriums für pathologische Anatomie und Bakteriologie in Weltevreden 1889[1] hat Dr. Eijkman fürs erste die

[1] *Geneesk. tijdschr. v. Ned. Indie.* 1890. XXX.

Aufmerksamkeit darauf gelenkt. Es hatte sich nämlich ergeben, dass ein Desinfectionsofen in Willem I (Java, 400 m über dem Meere) den gestellten Anforderungen nicht entsprach. In einer Fussnote auf Seite 368 sagt er diesbezüglich: „Wegen der hohen Lage von Willem I liegt der Siedepunkt des Wassers dort unter 100° C. Inwiefern dieser Umstand einen nachtheiligen Einfluss auf das Desinficirungsvermögen des strömenden Wasserdampfes hat, ist noch nicht untersucht worden. Es wird indessen rathsam sein, bei der Wahl eines Desinfectionsofens darauf zu achten.“

Bis vor Kurzem hatte man diese Frage jedoch nicht experimentell in Angriff genommen, als Rubner[1] umfassende Experimente über die desinficirende Kraft des gesättigten und des übersättigten Dampfes sowohl über als unter 100° C. anstellte. Ich komme hierauf später zurück. Auch meine Untersuchungen hatten die Frage zum Ausgangspunkt, inwiefern die desinficirende Kraft des gesättigten Dampfes mit der Temperatur unter 100° C. abnehme. Doch im Anschluss daran habe ich den Einfluss von Temperaturen unter 100° C. auf in Flüssigkeit suspendirte Bakterien einer vergleichenden Untersuchung unterzogen und zwar mit Bezug auf die Frage, ob ein Unterschied bestehe, je nachdem die Flüssigkeit bei der gegebenen Temperatur kocht (bei niedrigem Druck) oder bloss erhitzt wird (bei atmosphärischem Druck).

Was das Kochen anbelangt, dachte ich hierbei vor Allem an eine möglicherweise schädliche Wirkung der Dampfblasen. Es war festzustellen, ob das Kochen der Flüssigkeit einen nachtheiligeren Einfluss hat, als blosses Erhitzen auf dieselbe Temperatur. Ein etwaiger Unterschied müsste am besten dadurch zu erkennen sein, dass für verschiedene Temperaturen die Schnelligkeit des Absterbens beim Kochen und beim blossen Erwärmen mit einander verglichen wurden.

Dafür musste eine Vorrichtung ersonnen werden, die nicht nur das Kochen einer Flüssigkeit bei jedem erwünschten Druck, niedriger als der atmosphärische, ermöglichte, sondern ausserdem erlaubte dann und wann eine Probe des inficirten Materiales zu entnehmen, ohne dass hierbei der Druck durch zuströmende Luft sich erhob. Und daneben musste eine Bakteriensuspension bei derselben Temperatur aber unter atmosphärischem Druck erhitzt werden.

In Abweichung meines ursprünglichen Planes werde ich also nach einander behandeln: das Kochen und Erwärmen bei Temperaturen unter 100° C., und darnach den Einfluss gesättigten Dampfes, gleichfalls unter 100° C., auf die Mikroben besprechen.

[1] *Hygienische Rundschau.* 1899.

II. Kochen bei erniedrigtem Druck im Vergleich mit blosser Erhitzung.

Methode der Untersuchung.

Eine emaillirte, metallene Flasche *B*, von ca. 1 Liter Inhalt, ist mit einem Kautschukstöpsel, worin vier Durchbohrungen angebracht sind, luftdicht geschlossen. (Siehe Tafel V).

In der einen Oeffnung steckt ein Thermometer *t*, die zweite enthält ein Glasrohr *d*, welches zu einem Rückflusskühler führt, wodurch Menge und Concentration der kochenden Flüssigkeit in der Flasche constant erhalten werden. Das andere Ende des Rückflusskühlers steht vermittels eines T-Stückes mit einer Wasserstrahlluftpumpe, andererseits mit dem Manometer *C* in Verbindung.

Weil der Apparat auf die Dauer kaum absolut luftdicht zu erhalten ist, und schon ein winziges Leck bei dem relativ geringen Inhalt der Flasche, namentlich bei stark vermindertem Druck, eine fortwährende schnelle Druckerhöhung zur Folge haben würde, war zwischen Kühler und Luftpumpe noch ein T-Stück eingeschaltet, dessen dritter Arm zu einem Luftreservoir führte.

Als solches diente eine bekleidete Flasche von ca. 60 Liter Inhalt. Die immerhin relativ kleinen Luftmengen, welche durch nicht vollkommenes Schliessen hereinkämen, vertheilen sich über diesen grossen Inhalt und geben nur eine äusserst langsame Drucksteigerung, welche sehr leicht aufgehoben werden kann, indem man dann und wann die Luftpumpe in Thätigkeit setzt. Auf diese Weise gelang es, den Inhalt der Flasche *B* bei jeder gewünschten Temperatur (unter 100° C.) kochen zu lassen und sehr genau auf dieser Temperatur zu erhalten.

(Absichtlich wurde die Flasche bekleidet, da alsdann etwaige Veränderungen der Zimmertemperatur weniger Einfluss auf den Druck der darin sich befindenden Luft ausüben.)

Durch die dritte Oeffnung im Kautschukstöpsel steckt ein weites Metallrohr, worin ein Hahn *K* angebracht ist. Das obere Ende des Rohres ist mit einem Kautschukschlauch *m* von ungefähr 5 ^{cm} Länge versehen.

In der vierten Oeffnung hängt ein Probierröhrchen *r*, dessen unteres Ende bis nahe an den Boden der Flasche *B* heranreicht. Die letztere steht bis zum Halse in einem Wasserbade mit constantem Niveau, das mit einem gut schliessenden Deckel versehen ist; der Dampf des Bades findet durch die Abführröhre *a* einen Ausweg.

Namentlich bei Experimenten, wo die Temperatur in der Flasche 95 bis 100° C. betrug, musste das Wasserbad so hoch erwärmt werden, dass der Dampf ohne diese Abführung sehr hinderlich gewesen wäre.

Beim Anfang eines Experimentes wird zunächst der Luftdruck in der ganzen Vorrichtung so weit herabgesetzt, bis er der Temperatur entspricht, bei welcher ich zu arbeiten beabsichtige. — Inzwischen ist das Wasserbad erhitzt worden, und wenn der aus physiologischer Kochsalzlösung bestehende Inhalt der Flasche *B* die gewünschte Temperatur erreicht hat, fängt derselbe zu kochen an. Ein auf dem Boden befindliches Glasstückchen lässt durch sein fortwährendes Ticken erkennen, dass die Flüssigkeit kocht; übrigens ist das auch am Zurückfliessen des condensirten Dampfes aus dem Kühler zu bemerken.

Alsdann wird durch den Kautschukschlauch *m* hindurch ein kleines, mit Bouilloncultur der zu untersuchenden Mikroben gefülltes Probierröhrchen auf den Stöpsel des Hahnes *K* gestellt.

Indem man mittlerweile mit dem Finger den Schlauch oben abschliesst, wird der Hahn geöffnet, das Röhrchen fällt in die kochende Flüssigkeit und giebt beim Anschlagen auf den Boden genau den Zeitpunkt an, wann die Flüssigkeit inficirt wird. Zuvor hatte ich mich, indem ich ein derartiges mit Methylenblau gefülltes Röhrchen in einen mit kochendem Wasser gefüllten Kolben hatte fallen lassen, davon überzeugt, dass der Inhalt sich unmittelbar in das Wasser vertheilte.

Um jedes Mal aus der bei erniedrigtem Druck kochenden Flüssigkeit unter Abschluss der Aussenluft eine Probe entnehmen zu können, bediente ich mich eines mit einer Platinspirale armirten Glasstabes *s*, von der Dicke, dass er gerade in den Kautschukschlauch *m* hineinpasste. (Siehe K_{II}) Die Spirale kann eine Flüssigkeitsmenge von ca. 10 ^{cmm} enthalten. Der Kautschukschlauch und der Hahn wurden ziemlich weit genommen, von ca. 1 ^{cm} Durchmesser, damit ein dicker Stab hindurchgehe. Es wurde dadurch die Gefahr vermieden, dass der Platindraht bei dem Ein- und Ausführen die innere Wandung des Rohres durch Hin- und Herbewegen inficiren könnte.

Zur Entnahme einer Probe führte ich den vorgewärmten und eingefetteten Stab in den Kautschukschlauch hinein, bis dieser sich gut um ihn schloss; dabei wurde Acht darauf gegeben, dass die Spirale den Stöpsel des Hahnes nicht berührte; alsdann konnte ich den Hahn aufdrehen, ohne dass Luft zutrat, und der Stab wurde in das Gefäss gesenkt, bis ein ihn umschliessender Kautschukring den Schlauch berührte; eine vorhergehende Sondirung hatte mich belehrt, dass die Spirale sich dann gerade in der Flüssigkeit befand, das untere Ende des Stabes jedoch noch nicht.

Darnach wurde er aufgezogen, bis der Platindraht wieder über dem Hahne war, was ich durch das Ansaugen des Schlauches fühlen konnte. Hätte man jetzt den Hahn schliessen und den Stab dann weiter heraus-

ziehen wollen, so würde der Kautschukschlauch gegen die beladene Spirale angesaugt und inficirt worden sein. Diesem wurde jedoch durch zwei kleine Löcher *o* und *g*, die in den Hahn gebohrt waren, wie Figur K_I an giebt, vorgebeugt. Schloss man den Hahn jetzt, so trat die Luft in den Raum *h* zwischen dem Hahne und dem Stabe, und die Spirale konnte nun unbehindert ganz herausgezogen werden.

Die Kochsalzlösung in dem Reagensglase *r* wurde mit einer Platinöse mit Cultur inficirt. Sie hatte, wie ich wiederholt feststellen konnte, bis auf eine kleine Fraction eines Grades dieselbe Temperatur wie der Inhalt der Flasche; auf diese Weise konnten also (vorbehaltlich der kleinen Temperaturdifferenz, welche, wie die Resultate erwiesen, vernachlässigt werden konnte), die Experimente mit Kochen und mit blossem Erhitzen stets zu gleicher Zeit und vollkommen unter denselben Umständen gemacht werden. Die Platinöse, womit die Proben entnommen wurden, war am Ende eines Glasstabes eingeschmolzen, welcher genau in das Reagensglas hineinpasste. Hierdurch würde wiederum verhütet, dass die Oese die Wandung beim Herausziehen berührte. Obgleich ich fast immer mit leicht zu erkennenden Bakterien operirte, versteht es sich doch, dass accidentelle Infectionen möglichst vermieden wurden. Nicht nur die Platinösen, sondern auch die Glasstäbe wurden vor jeder Probeentnahme gehörig flambirt; zum Einschmieren wurde nur sterilisirtes Fett benutzt. Die Flasche mit den zugehörigen Theilen wurde vor jedem Versuch während einer Viertelstunde im Autoclav auf 115° C. erhitzt. Schon vorher war die erforderliche Flüssigkeitsmenge hineingethan, so dass diese zugleich noch einmal sterilisirt wurde. Hierdurch gelang es so gut wie jede Verunreinigung auszuschliessen.

Des Weiteren ist es noch von grossem Belang, dass die Flasche wenig Flüssigkeit enthält, denn gösse man zu viel hinein, so würden die Tropfen in den Kühler spritzen und nach einiger Zeit abgekühlt in die Flasche zurückfallen, was mir im Anfang mehrmals passirte. Schliesslich ist es aus gleichem Grunde noch empfehlenswerth, den Hals der Flasche durch Bekleidung mit einem, die Wärme isolirenden Stoff gegen Abkühlung zu schützen.

Anfangs wurde jede Probe in Nährbouillon geimpft, aber bald ergab sich, dass diese Methode weniger genau ist. Wie schon vorauszusehen war, und sich auch bei unseren Versuchen herausstellte, sterben nicht alle eingebrachten Keime in gleicher Zeit ab; viele sind schon ziemlich bald todt, andere halten es länger aus, während einzelne vielleicht nur ein oder zwei auf einer Platinöse sich viel widerstandsfähiger zeigen. Impft man nun in Nährbouillon, so wird man an den daraus erhaltenen

Culturen die successive Abnahme der Keimenzahl nicht ersehen können, die einzelnen hartnäckigen werden die Bouillon eben so sehr trüben oder färben, während es zu unserem Zwecke doch besser ist, diese vereinzelten Keime nicht in Rechnung zu ziehen.

Sterilisirungsversuche, wobei man nicht quantitativ arbeitet, sind also als minderwerthig zu betrachten, und die hierbei angegebenen Zeiten sind durchgängig zu lang.

Bei meinen Experimenten wendete ich deshalb immer die Plattencultur an, und zwar in Form von Rollröhrchen, Anfangs mit Gelatine, später mit Agar-Agar. Diese Rollröhrchen hatten für uns mehrere Vortheile über jene aus Gelatine, erstens bei den Experimenten mit Bakterien, welche die Gelatine verflüssigen, was das quantitative Arbeiten sehr beschwerlich macht; dazu kommt, dass die Anfertigung von Agarrollröhrchen viel weniger Zeit erfordert. Auch ist damit möglich, bei 37° C. zu cultiviren, was, namentlich wenn es sich um pathogene Keime handelt, ein grosser Vortheil ist. Auch braucht man weniger lange auf die Resultate zu warten, was für eine ununterbrochene Fortführung der Versuche nicht ohne Belang ist. — Man kann das Agar-Agar vor der Impfung bis nahe an 40° C. abkühlen lassen, ohne dass es gerinnt, und diese Temperatur ist für alle von mir untersuchten Mikroben unschädlich, wenigstens während der kurzen Frist, die zum Rollen nöthig ist.

Zum Schluss noch ein Vortheil der Plattencultur über die Bouillonculturen. Es wird dadurch zugleich ermöglicht, individuelle Abweichungen der Colonieen wahrzunehmen, wie z. B. verzögertes Eintreten oder gänzliches Ausbleiben der Fluorescenz bei Bac. fluorescens, das Auftreten der weissen Varietät des Bacillus prodigiosus, Abweichungen, welche bei Cultur in Bouillon verborgen bleiben können.

Es ist empfehlenswerth, die Agar-Agarrollröhrchen umgekehrt in den Brutofen zu stellen, damit das Expressionswasser in den Watteropf aufgesogen wird, sonst läuft es auf den Boden zusammen und behindert dort die getrennte Entwickelung und damit das Zählen der Colonieen. Auch ist es besser, anstatt 1·5 Procent Agar-Agar etwas mehr, bis zu 2 Procent zu nehmen, damit man eine consistentere und adhärentere Schicht bekommt.

Unsere vergleichenden Untersuchungen über den Einfluss des Kochens und des einfachen Erhitzens sind sowohl mit vegetativen Bakterienformen als mit Sporen angestellt worden. Was die ersteren anbetrifft, so wurde dazu stets eine ungefähr 24 Stunden alte, in physiologischer Kochsalzlösung vertheilte Bouilloncultur benutzt. Absichtlich wurden Culturen von nicht mehr als 24 Stunden Alter gewählt. Aus den Untersuchungen u. A.

von Hehewerth[1] geht hervor, dass in jedem Nährmedium die Anzahl lebendiger Keime nach Verlauf einer bestimmten Zeit beständig abnimmt, diese Verminderung hängt an erster Stelle von den Ernährungsbedingungen ab, dann aber auch zeigen die Mikrobenspecies unter sich erhebliche Differenzen in dieser Beziehung. Für Culturen von Bac. coli in Bouillon bei 37° C. fand Hehewerth, dass zwischen 24 und 29 Stunden eine grosse Anzahl abstirbt. In solchen Culturen hat man aber neben noch vollständig lebensfrischen und schon abgestorbenen Keimen naturgemäss auch deren viele, die im Begriff stehen, abzusterben; diese werden natürlich jeder schädlichen Wirkung gegenüber weniger resistent sein.

Um also in jeder Hinsicht vergleichbare Ergebnisse zu bekommen, wurde die Cultur stets ungefähr gleich alt und zwar von 20 bis 24 Stunden Alter genommen.

Für jede Mikrobenspecies wurde bei verschiedenen Temperaturen der Zeitverlauf, wonach die Keime abgestorben waren, bestimmt. Im Nachfolgenden sind die Versuchsresultate graphisch wiedergegeben, und zwar wurden die Zeiten als Abscissen, die Temperaturen als Ordinaten aufgetragen.

Bei einer Versuchsreihe von mittlerer Zeitdauer (20 bis 40 Minuten) wurde in der Regel jede 5 Minuten eine Probe genommen, währte sie länger, so geschah das jede 10 bis 15 Minuten, bei kürzerer Dauer wählte ich kürzere Intervalle (z. B. 1, 3, 6, 9 Minuten oder 1, 4, 8, 12 Minuten).

Zuvor war in einzelnen orientirenden Versuchen die ungefähre Zeitdauer des Absterbens bei zwei oder drei auseinanderliegenden Temperaturen festgestellt worden.

Man erhielt also jedes Mal eine Serie Rollröhrchen, wovon die ersteren Nummern mehr oder weniger zahlreiche Colonieen zeigten, die letzteren steril waren.

Erhielt man z. B. nach 20 Minuten noch eine Anzahl von Colonieen, nach 25 Minuten keine einzige mehr, so wurde die Curve mitten zwischen beide Zeiten hindurchgezogen. Es geschah auch mehrmals, dass nach Verlauf einer bestimmten Zeit Kochens oder Erhitzens nur noch ein oder zwei Colonieen aufkamen, während die vorhergehende Nummer deren noch viele enthielt; in diesem Falle nahm ich als Zeit des Absterbens den Augenblick an, wo die betreffende Probe genommen war.

Weil es aber von einem praktischen Standpunkte aus von Belang war, die Bakterien auch in anderen Substraten als in Salzlösung zu untersuchen, habe ich gleichfalls Experimente mit frischer Milch, und für Wasserbakterien mit gewöhnlichem Wasser gemacht.

---

[1] *Archiv für Hygiene.* Bd. XXXIX.

Ich habe, da es mir darum zu thun war, den in der Praxis in Betracht kommenden Verhältnissen möglichst nahe zu kommen, die Milch nicht zuvor sterilisirt, in Anbetracht der dadurch eintretenden physischen und chemischen Veränderungen.

Was die Auswahl der Versuchsmikroben anbetrifft, so wurden als Vertreter der Saprophyten die leicht erkennbaren Bac. prodigiosus und Bac. fluorescens liquefaciens auserkoren; von den parasitischen wählte ich Bac. pyocyaneus, coli, typhi; von den sporenbildenden den Bac. anthracis. Schliesslich machte ich, wie schon erwähnt, noch einige Experimente mit Bakteriengemischen in ihrem natürlichen Milieu: Milch und Grabenwasser.

Resultate.

Bacillus fluorescens liquefaciens.

Dieser darf als Typus eines Saprophyten gelten. Er wächst nicht mehr bei einer Temperatur über 30° C. und wurde für unsere Experimente bei 22° C. gezüchtet. Die nachfolgenden Ergebnisse beziehen sich auf in Kochsalzlösung geimpfte Bouilloncultur.

Temperatur	Zeitdauer des Absterbens: Kochen	Zeitdauer des Absterbens: Erwärmen
55° C.	< 1 Minute	< 1 Minute
53° „	< 1 „	< 1 „
52° „	< 1 „	< 1 „
50° „	2 „	5 „
48° „	2 „	10 „
46° „	1—4 „	10—15 „
45° „	1—4 „	15—20 „
43° „	1—4 „	20—25 „
41° „	2—5 „	25—30 „
40° „	5—10 „	30—35 „
38° „	15—20 „	35—45 „
35° „	20—30 „	Keine Verminderung
33° „	> 1 Stunde	„ „

Bei graphischer Wiedergabe obiger Zahlen bekommt man die nachstehenden Curven. (Siehe Fig. 1.)

Von allen von mir untersuchten Mikroorganismen ist dieser am wenigsten widerstandsfähig gegen Hitze. Bei einer Temperatur von 41° C. stirbt er durch Kochen schon innerhalb 5 Minuten, ohne Kochen aber nach einer halben Stunde. Bei 52° C. wird er in beiden Fällen innerhalb einer Minute abgetödtet.

Dem Absterben geht eine Periode voraus, in welcher die Bacillen grösstentheils noch leben, aber das Vermögen der Fluorescenz schon eingebüsst haben; bei einer Temperatur von 38° C. geschieht das durch blosses Erhitzen nach ca. 20 Minuten, bei Kochen schon nach 5 bis 10 Minuten. Den grössten Unterschied zwischen Kochen und Erhitzen fand ich bei etwa 40° C. und darunter.

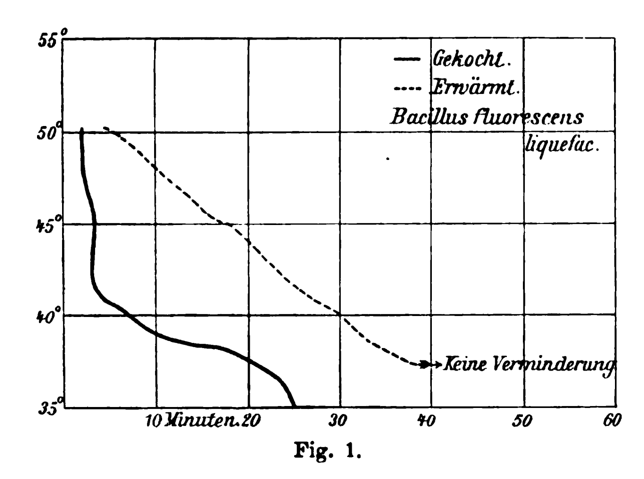


Fig. 1.

Ohne Kochen war bei 35° C. auch nach 2 Stunden keine Verminderung in der Zahl lebensfähiger Keime zu bemerken, während sie durch Kochen bei dieser Temperatur schon in 20 bis 30 Minuten abgetödtet wurden. Bei 33° C. musste dieser Zeitraum schon bis zu mehr als einer Stunde verlängert werden.

Bacillus prodigiosus.

Einer Erhitzung (ohne Kochen) über 50° C. widerstand der Bacillus prodigiosus nicht länger als 5 Minuten, und bei 51° C. starb er schon in einer Minute. Bei $48\,^1/_2$° C. wurde jene Zeit schon bis zu 10 Minuten verlängert.

Bei Erwärmung auf 41° C. bemerkte man nach zwei Stunden noch keine Verminderung in der Keimzahl, während beim Kochen der Tod alsdann schon innerhalb 40 Minuten eintritt. Bei Temperaturen unter 40° C. wird in einer kochenden Flüssigkeit mehr als eine Stunde erfordert, ehe die letzten Keime absterben.

Bei Erhitzung mit oder ohne Kochen auf Temperaturen zwischen 43° und 48° C. sieht man in ziemlich kurzer Zeit, ungefähr 5 Minuten, den grössten Theil der Keime schon erliegen; die überbleibenden entwickeln sich zu Colonieen, welche alle verschiedene Nuancen von roth bis

weiss zeigen. Die weissen Colonieen kommen später als die rothen zum Vorschein, meistens erst nach 4 bis 5 Tagen im Brütofen bei 22° C.

Weiter fand ich die Eigenthümlichkeit, dass die in Bouillon bei 22° C. cultivirten Bacillen dem Erhitzen und dem Kochen gegenüber resistenter waren, als wenn sie bei 37° C. gewachsen waren:

		Mit Kochen	Ohne Kochen
Temp. 46° C.	Gezüchtet bei 22° C.	10 Minuten	25 Minuten
	" " 37° "	4 "	15 "
" 48° "	" " 22° "	5 "	15 "
	" " 37° "	1 "	5 "

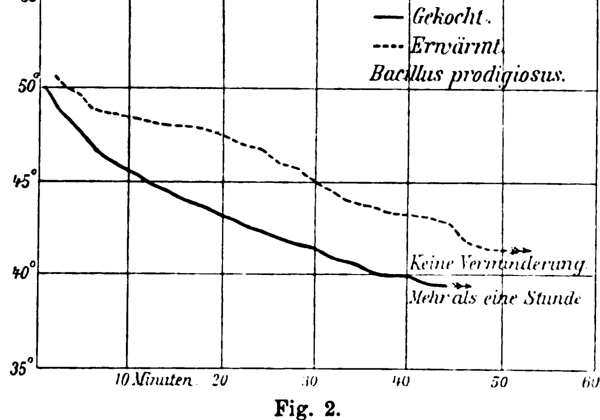


Fig. 2.

In Milch suspendirt, zeigen die Keime sich wiederum widerstandsfähiger als in Kochsalzlösung und zwar:

		Mit Kochen	Ohne Kochen
Temp. 46° C.	Milch	25 Minuten	45 Minuten
	0·9 NaCl	10 "	25 "

Bacillus pyocyaneus.

Wie abweichend die Resultate verschiedener Forscher sein können, zeigt die Vergleichung der Erwärmungscurve meines Bac. pyocyaneus mit einzelnen Angaben von Emmerich und Löw.[1] Sie konnten den Bacillus pyocyaneus $^3/_4$ Stunde bei 100° C. und $1^1/_4$ Stunde bei 85° bis 90° C. erhitzen, ohne dass er seine Lebensfähigkeit verlor.

Eine Cultur dieses Bacillus wurde durch einen Berkefeldfilter gepresst, dann während $^3/_4$ Stunde in ein kochendes Wasserbad gestellt, darnach in

[1] *Diese Zeitschrift.* 1899.

Agar-Agar geimpft. Schon am folgenden Tage trat eine intensiv grüngefärbte Cultur von Bac. pyocyaneus auf. Sie selbst sind augenscheinlich über dieses Resultat erstaunt: „Es ist immerhin möglich, dass der Bacillus pyocyaneus bis jetzt nicht nachgewiesene Sporen bildet, welche so klein sind, dass sie durch Berkefeldfilter hindurchgehen.“

Meine Cultur bildete ganz gewiss keine Sporen; bei einer Temperatur von 53° C. stirbt sie schon innerhalb einer Minute, sowohl durch Kochen wie durch einfaches Erhitzen.

Bei einer Temperatur von 45° C. ohne Kochen ist der Bacillus pyocyaneus noch im Stande, sich zu vermehren, die kochende Flüssigkeit tödtet ihn dann schon in ungefähr 30 Minuten. Bei noch niedriger Temperatur wird viel längeres Kochen erfordert, bei 40° C. ungefähr 3 Stunden, während bei 37° C., dem Temperaturoptimum, erst nach 7 Stunden die letzten Keime getödtet sind.

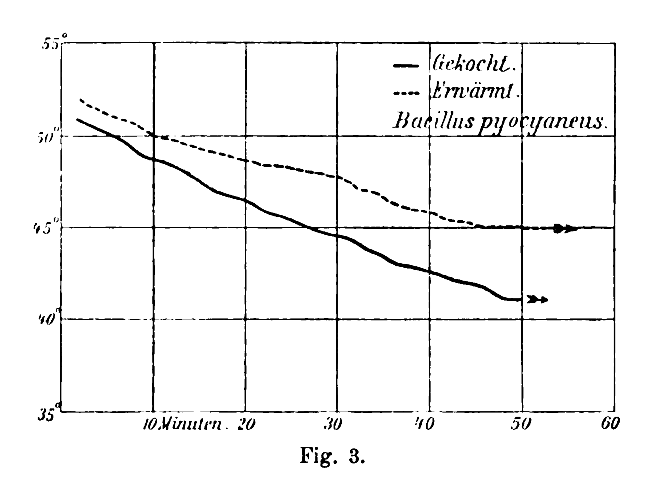


Fig. 3.

Im Gegensatz zu Bac. prodigiosus und Bac. fluorescens verlor der Bac. pyocyaneus nie sein farbeproducirendes Vermögen. Bei 22° C. gewachsene Culturen zeigten in Abweichung vom mehr saprophytischen Prodigiosus geringere Resistenz als die bei 37° C. erhaltenen; jedoch stimmen die beiden insoweit überein, dass sie am längsten Widerstand leisten, wenn sie bei der ihrer Natur am meisten entsprechenden Temperatur cultivirt wurden.

	Temperatur	Mit Kochen	Ohne Kochen
Cultivirt bei 37° C.	49° C.	5—10 Min.	15—20 Min.
	47° „	15—20 „	30—40 „
„ „ 22° „	49° „	5 „	10—15 „
	47° „	5—10 „	15—20 „

In hohem Maasse zeigen sich die Ergebnisse von der Natur des Mediums beeinflusst, wie die nachfolgenden Ziffern lehren:

		Mit Kochen	Ohne Kochen
Temp. 53° C.	In Milch	20 Min.	30 Min.
	„ 0·9 NaCl	< 1 „	< 1 „
„ 50° „	In Milch	> 1 Stunde	> 1 Stunde
	„ 0·9 NaCl	6 Min.	12 Min.

Bacillus typhi und coli.

Auch die mit Bac. typhi und Bac. coli erhaltenen Versuchsergebnisse sind hier graphisch wiedergegeben und glaube ich nach Obigem von einer detaillirten Besprechung der Versuchsresultate absehen zu dürfen. Nur

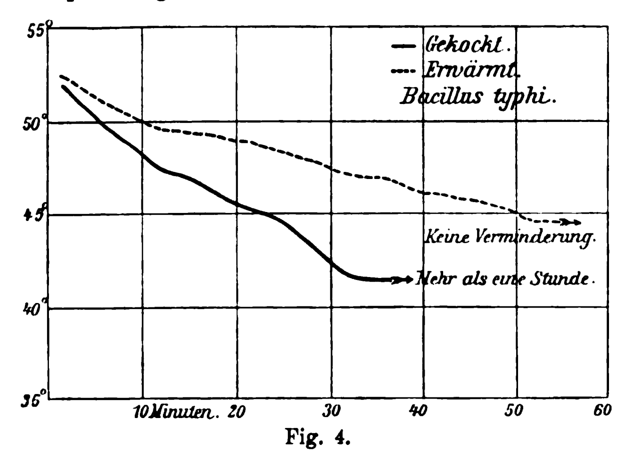


Fig. 4.

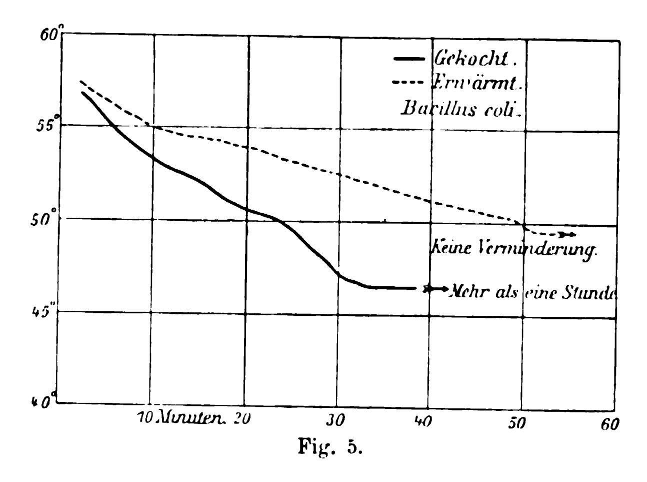


Fig. 5.

sei darauf hingewiesen, dass auch hier wiederum der beschleunigende Einfluss des Kochens auf das Absterben der Keime deutlich hervortritt und dass Bac. typhi sich jeder Temperatur gegenüber sowohl in einer kochenden als in einer bloss erhitzten Salzlösung weniger resistent zeigt als Bac. coli.

Bacillus anthracis.

Vom Milzbrandbacillus bestimmte ich nur die Widerstandsfähigkeit der Sporen. Anfänglich bei 18° C. gezüchtet und dann während einiger Tage bei 37° C. verblieben, zeigte die Cultur sich fast ausschliesslich als aus Sporen bestehend. Getrocknet und mit Glaspulver ein wenig zerrieben, stellte dieselbe ein Versuchsmaterial dar, dass sich, wie anzunehmen war, in den 14 Tagen, während welcher die Experimente dauerten, wenig änderte, um so mehr, als es beim Anfang der Versuche schon gut einen Monat alt war.

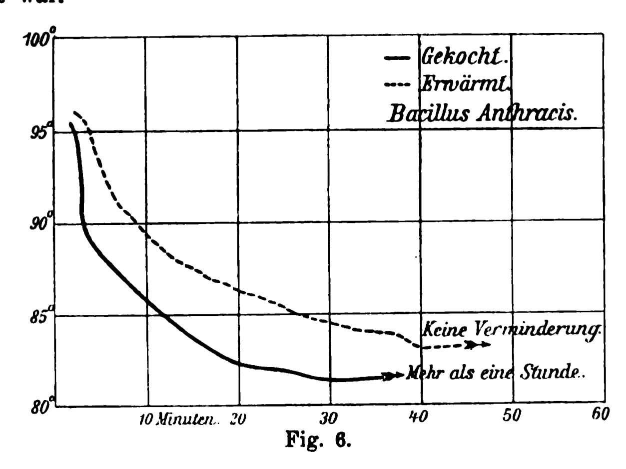


Fig. 6.

Wie sich aus den Curven ergiebt, ertragen auch die Sporen besser das Erhitzen als das Kochen.

Bei einer Temperatur von 97° C. wurden sie in den beiden Fällen schon in einer Minute abgetödtet, weiter nach unten weichen die Curven mehr aus einander.

Ohne Kochen scheint eine Temperatur von 83° C. ihnen auch in einer Stunde gar nicht zu schaden; andernfalls muss diese Grenze bei ungefähr 81° C. gezogen werden.

Nebenbei bemerkt, fand ich, dass die Sporen mit dem Altern der Cultur die Hitze besser ertragen, und also gewissermaassen gereift werden. — Für die resistenteren Sporen habe ich jedoch die Curve nicht gemacht, aber ich darf auf Grund meiner Experimente aussagen, dass ihre Form der der anderen ähnlich ist, nur um einige Grade nach oben verschoben.

Grabenwasser.

Nachdem ich festgestellt hatte, dass die Keime schneller zu Grunde gehen, wenn die Flüssigkeit kocht, als bei blosser Erhitzung, und ich weiter constatirt hatte, dass für jede Bakterienspecies eine Temperatur besteht, wo dieser Unterschied am grössten ist, habe ich versucht, die Temperatur für ein Bakteriengemisch, wie es im Grabenwasser vorkommt, zu finden.

Bei einer Temperatur von 27° C. zeigte sich auch nach 2 Stunden keine Abnahme der Keimenzahl, weder durch Erhitzen, noch durch Kochen. Nach einer Stunde bei 47° C. fand ich in den beiden Fällen den grösseren Theil der Keime schon abgestorben; noch eine Stunde später war durch Erhitzen keine Verminderung mehr aufgetreten, im gekochten Wasser hingegen waren alsdann alle Keime vernichtet.

Das letztere Resultat glaube ich jedoch ausschliesslich dem Umstande zuschreiben zu müssen, dass zufällig in den herausgenommenen Proben keine Sporen oder thermophile Mikroben anwesend waren; sonst wäre es ja undenkbar, dass alle Keime bei 47° C. in 2 Stunden getödtet waren. Denn bekanntlich giebt es Keime, die sogar das Kochen bei 100° C. mehr als 2 Stunden ertragen.

Dass der grössere Theil schon innerhalb einer Stunde abgestorben war, versteht sich leicht; man hat es fast ausschliesslich mit Saprophyten zu thun, die vegetativen Formen werden also diese Erhitzung nicht so lange ertragen (siehe Bac. fluorescens), späterhin verminderte sich die Anzahl durch Erwärmen nicht mehr, es sind jetzt die Sporen und die thermophilen Bakterien, die Widerstand leisten.

Meine Vermuthung wurde bei einem folgenden bei 55° C. angestellten Versuche bestätigt. Hieraus ergab sich, dass sowohl durch Kochen wie durch blosses Erhitzen die Keimenzahl in einer halben Stunde schon bis zu einem sehr kleinen Reste reducirt war. Die Ueberbleibenden aber widerstanden noch 2 Stunden fortgesetztem Kochen bei 55° C. Bei der mikroskopischen Untersuchung stellte sich heraus, dass von den aus den übergebliebenen Keimen gewachsenen Colonieen (sechs an der Zahl, während sich in dem Control-Rollröhrchen ungefähr 80 Colonieen entwickelten) vier aus sporenbildenden Bacillen und zwei aus Mikrokokken bestanden.

Milch.

Bei den Kochversuchen zeigte sich eine Schwierigkeit, die Anfangs sehr störend wirkte. Erhitzte ich nämlich die Milch zu der gewünschten Temperatur und brachte sie dann unter erniedrigten Druck, so fing sie dermassen aufzuwallen an, dass der ganze Kühler damit gefüllt wurde; nach ungefähr einer halben Stunde wurde das Kochen ruhiger und floss nur

Condensationswasser aus dem Kühler zurück. Wenn aber später die Temperatur des Wasserbades etwas zu hoch anstieg oder die Luftpumpe einen Augenblick in Arbeit gesetzt werden musste, fing das starke Kochen auf's Neue an.

War die Milch schon inficirt und geriethen also einige Keime in den Kühler, so waren sie zeitweise der Einwirkung des Kochens und der Hitze entzogen, fielen abgekühlt allmählich in die Flasche zurück, und gaben also trügliche Resultate. All diesem konnte ich dadurch zuvorkommen, dass ich schon vor der Erhitzung die Luft in der Flasche unter den gewünschten Druck brachte und Sorge dafür trug, dass das Wasserbad nicht zu heiss wurde.

Mein Zweck mit diesen und den früher schon beschriebenen Experimenten mit Bac. pyocyaneus und prodigiosus in Milch, war, zu ermitteln, ob man durch Kochen bei möglichst niedriger Temperatur die vegetativen Formen tödten und so dass Pasteurisiren ersetzen könnte. Die Möglichkeit, die Milch ganz keimfrei zu machen, war dabei aus naheliegenden Gründen ausgeschlossen.

Die sich in der Milch befindenden, von den Eutern der Kuh, von den Händen der Milchenden und vom Gefäss herkömmlichen Keime nehmen, auch durch blosses Erhitzen auf etwa 55° C., schon ziemlich bald an Zahl ab, doch ebenso wie bei den Versuchen mit Grabenwasser bleiben deren auch nach mehreren Stunden Erwärmens noch einzelne übrig. Die Rollröhrchen (in diesem Falle giebt Gelatine bessere Resulate als Agar-Agar) können zwar in den ersten Tagen steril erscheinen, stets sieht man aber nach etwa 6 Tagen noch einzelne Colonieen aufkommen. Wenn man aber erwägt, dass Bac. pyocyaneus an Resistenz gegen Wärme nicht oder kaum hinter den anderen von mir untersuchten pathogenen Bacillen zurücksteht, und dass er, in Milch auf 53° C. erhitzt, nach 30 Minuten schon abgestorben ist, so ist eine Erhitzung auf 70° C., wie bei dem Pasteurisiren stattfindet, ganz gewiss mehr als hinreichend, um die vegetativen Formen der pathogenen Keime zu tödten.

Vergleicht man Milch, die bei 70° C. während etwa einer Viertelstunde gekocht hat, mit solcher, die gleich lange und gleich hoch in einem offenen Gefäss erwärmt wurde, so zeigt sich ein Unterschied darin, dass in der gekochten Milch keine Spur von Hautbildung stattgefunden hat, es sei denn, dass man unmittelbar nach dem Kochen die Milch in ein offenes Gefäss ausgiesst. Die Hautbildung aber ist, wie neuere Untersuchungen gelehrt haben, insofern von Bedeutung, als die in dem Häutchen eingeschlossenen Keime wegen ihrer geschützten Lage der Wärme länger widerstehen. Aber auch abgesehen davon — denn durch eine geeignete Vorrichtung lässt sich auch bei blosser Erwärmung der Milch die Hautbildung

leicht vermeiden — sterben die Keime in der kochenden Milch schneller ab. Dem gegenüber steht jedoch der Nachtheil, dass, wie wir später sehen werden, das Kochen dem Entstehen einer chemischen Umsetzung in der Milch, nämlich dem Verschwinden der Enzymreaction mit H_2O_2, Vorschub leistet. Und überdies kann man durch eine nur wenig höhere Erhitzung den gleichen Effect hinsichtlich des Absterbens der Keime in derselben Zeit erreichen als mit dem Kochen.

Meine ursprüngliche Erwartung, dass das Kochen bei erniedrigtem Druck in der Praxis das Pasteurisiren mit Vortheil ersetzen könnte, ist mithin nicht erfüllt worden.

Zusammenfassung.

Wie schon zu erwarten war, stellte sich bei meinen Untersuchungen ein grosser Unterschied in der Widerstandsfähigkeit gegen Wärme zwischen Saprophyten und Parasiten heraus. Ausserdem zeigen diese beiden Kategorieen auch unter sich ziemlich aus einander gehende Temperatur-Curven des Absterbens, besonders was die absolute Höhe betrifft.

Und auch für dieselbe Bakterienspecies fand ich verschiedene Resistenz abhängig vom Medium, worin die Keime suspendirt, von der Temperatur, wobei sie gezüchtet waren, und vom Alter der Cultur, woraus das Material entnommen war. In Milch widerstanden die Mikroben der Wärme viel länger als in einer Kochsalzlösung; Bacillus prodigiosus und pyocyaneus zeigten sich am meisten resistent, wenn sie bei ihrem Temperaturoptimum cultivirt waren; die aus einer jungen Cultur entnommenen Milzbrandsporen starben viel eher, als wenn die Cultur einige Wochen alt war.

Schliesslich bestehen bedeutende individuelle Differenzen, wie insonderheit bei den Kochversuchen deutlich zu ersehen war; in einem Viertel der zur Vernichtung aller Keime benöthigten Zeit waren deren schon etwa 90 Procent abgestorben, die Ueberbleibenden zeigten sich viel resistenter. Bei blosser Erwärmung ist dieser Unterschied weniger in die Augen fallend, die Anzahl lebensfähiger Keime nimmt hier gleichmässiger mit der Zeit ab.

Dem Absterben geht eine Periode voran, in welcher die Mikroben noch lebensfähig sind, aber ein verzögertes Wachsthum aufweisen, bei Milzbrandsporen währte es oft mehr als 2 Tage, ehe sich bei 37° C. Colonieen entwickelten, während sie normal schon in 24 Stunden zum Vorschein kamen. Die Saprophyten Prodigiosus und Fluorescens zeigten bei 22° C. gezüchtet für gewöhnlich nach 2×24 Stunden schon gut sichtbare Colonieen; eine kurze Erhitzung mit oder ohne Kochen verlängerte diese Zeit auf 4 bis 6 Tage.

Während es bei den höheren Temperaturgraden wenig zur Sache thut, ob das Medium koche oder zu demselben Wärmegrad bloss erhitzt werde, weil die Zeiträume zu kurz werden, um noch einen deutlichen Unterschied constatiren zu können, so wird bei niederer Temperatur hingegen der Unterschied sehr in die Augen fallend. Für jede der von mir untersuchten Bakterien besteht eine Temperaturgrenze, wo sie lediglich durch Erhitzung nicht oder erst nach mehreren Stunden getödtet werden, während sie dann durch Kochen schon ziemlich bald absterben.

So gelang es, die vegetativen Formen bei einer Temperatur, wobei sie sich unter gewöhnlichen Umständen noch vermehren können, zu vernichten. Den Bac. pyocyaneus konnte ich z. B. sogar bei 37° C. tödten, wenn auch diese Execution 7 Stunden beanspruchte.

Noch deutlicher erhellt der Effect des Kochens aus folgendem modificirten Kochversuch, wobei ausgegangen wurde von der experimentell ermittelten Thatsache, dass in einer Suspension des Bac. pyocyaneus in physiologischer Salzlösung nach dreistündigem Kochen bei 40° C. die Keime zum grösseren Theile aber noch nicht alle vernichtet sind. Zunächst wurde das Luftreservoir so weit leer gesogen, dass der Druck einem Siedepunkt von 37° C. entsprach. Dann erhitzte ich die Suspension bis zu 40° C., während das Reservoir ausgeschaltet war. Durch Oeffnen des Hahnes zum Reservoir wurde nun plötzlich der Druck herabgesetzt, und der Inhalt der Flasche fing an stark zu kochen. Nach ein Paar Minuten wurde der Hahn wieder geschlossen und dadurch, dass ich ein wenig Luft in die Flasche *B* hineintreten liess, stieg der Druck und damit die Temperatur wieder empor. Darauf wurde der Druck wieder plötzlich vermindert u. s. w.

Auf diese Weise, durch sehr energisches Kochen also, wobei die Temperatur von 37 bis 40° C. hin und her schwankte, konnte ich den Bac. pyocyaneus in $1^1/_2$ Stunden tödten.

Betrachtet man die auf die vegetativen Formen sich beziehenden Koch- und Erwärmungscurven, so ergiebt sich zunächst, dass der Widerstand gegen Erwärmung mit dem Ansteigen der Temperatur regelmässig abnimmt, die Linie ist innerhalb gewisser Grenzen ziemlich gerade. Erst in den höheren Temperaturen weicht die Curve einigermaassen ab; dort hat wegen der immerhin schon kurzen Zeitdauer des Absterbens ein Grad Erhöhung keinen nennenswerthen Einfluss, die Curve geht dort also steiler hinauf. Ein wenig über dem physiologischen Maximum, der oberen Temperaturgrenze, wobei der Mikroorganismus sich noch lebend erhalten kann, giebt ein Grad Erhöhung der Temperatur dagegen einen ziemlich grossen Zeitunterschied; hier hat die Curve also einen mehr horizontalen Verlauf.

Unterziehen wir jetzt die Erwärmungs- und die Kochcurven einer vergleichenden Betrachtung.

Am ausgeprägtesten zeigt sich der Unterschied zwischen Kochen und einfachem Erwärmen in den Curven des Bac. fluorescens auf S. 331; bei den übrigen Mikroorganismen ist dieser Unterschied weniger deutlich hervortretend, aber er zeigt sich dennoch im gleichen Sinne.

Das Kochen hat also nicht auf alle Bakterien einen ebenso grossen, möglicherweise sogar nicht einmal denselben Einfluss, stets aber werden sie durch Kochen schneller getödtet, als durch blosses Erwärmen bei der gleichen Temperatur. Während die Erwärmungscurve bei allen Bakterien ein wenig über ihrem physiologischen Temperaturmaximum schon eine horizontale Richtung annimmt, sinkt die Kochcurve dann noch deutlich, und erst zwischen Maximum und Optimum ändert sie ihre Richtung, wird jedoch nie ganz horizontal. So weit ich wenigstens ermitteln konnte, gelingt es auch innerhalb der physiologischen Grenzen stets, die Mikroben durch Kochen zu tödten.

Zwar sieht man die beiden Linien bei den höheren Temperaturen, denen die Keime nicht länger als 1 bis 5 Minuten widerstehen können, in unmittelbarer Nähe neben einander verlaufen, ein Unterschied bleibt aber bestehen, stets sterben die Keime am schnellsten beim Kochen.

Betrachten wir schliesslich die Curven der Sporen, so fällt es unmittelbar in die Augen, dass die Kochcurve hier wieder den gleichen Typus darbietet, wie oben, aber dass die Erwärmungscurve, anstatt einen mehr geradlinigen Verlauf zu nehmen, damit in Form fast übereinstimmt. Uebrigens gilt auch für die Sporen wieder, dass sie früher durch Kochen absterben, als durch einfache Erwärmung bei derselben Temperatur.

Hier wäre es am Platze, die Frage zu erörtern, wie die Wirkung des Kochens zu erklären sei; aber bevor ich dazu übergehe, erscheint es mir angebracht, erst die Versuche über Sterilisirung durch Dampf bei niedrigem Druck mitzutheilen.

III. Untersuchungen über die Einwirkung von Wasserdampf bei erniedrigtem Druck.

In „Hygienischer Rundschau“ vom April 1899 sagt Rubner, dass dazumal noch keine entscheidenden Versuche über diesen Gegenstand publicirt waren und hat er deswegen selber ein ausführliches Studium darüber angestellt. Nicht bloss prüfte er die desinficirende Kraft gesättigten Dampfes bei verschiedenen Temperaturen, sowohl unter als über 100° C., sondern auch die des ungesättigten Dampfes und von Mischungen von Dampf und Luft; auch bespricht er die Ursachen des Todes der Mikroben durch Dampfeinwirkung.

Ueber die Wirkung gesättigten Dampfes unter 100° C. auf Milzbrandsporen sagt er: „Die Versuche zeigten, dass Dampf von niederer

Temperatur als 100° C., z. B. 95° C., nur wenig aber immerhin deutlich in seiner Wirksamkeit hinter dem Dampf von 100° C. zurücksteht. Erheblicher werden die Differenzen bei 90° C. Wenn Milzbrandsporen in Dampf von 100° C. in einer Minute absterben, so wirkt Dampf von 90° C. erst in 12 Minuten. Trägt man die Zeiten der Desinfection als Ordinaten, die Temperaturen als Abscissen auf, so erhält man eine Curve, welche unter 95° C. sich ziemlich steil zu 90° C. hebt. Auch bei Sporen einer saprophytischen Art ergaben sich dieselben Verhältnisse."

Soviel aus seinen Mittheilungen hervorgeht, scheint Rubner nicht quantitativ untersucht zu haben, jedenfalls sind die von ihm als Testobject benutzten Seidenfäden mit angetrockneten Sporen, obschon durch ihre geringe Masse von Vortheil, meiner Meinung nach für derartige Versuche weniger geeignet. Es ist ja unmöglich, alle Keime daraus zu entfernen und in die geschmolzene Nährgallerte zu vertheilen; an der Cultur wird man also nicht ersehen können, ob der Faden noch einen, 10 oder etwa 100 lebensfähige Keime enthält, was doch nicht ohne Belang ist.

Als ich also anlässlich der in der Einleitung gestellten Frage eigene Untersuchungen anstellen wollte über die desinficirende Wirkung gesättigten Dampfes bei Temperaturen unter 100° C., habe ich dabei dem obigen Bedenken durch entsprechende Modificirung des Testobjectes Rechnung getragen. Ueberdies habe ich meinen Apparat so eingerichtet, dass es möglich war, bei jedem Versuch eine Reihe von Proben nach beliebigen Zwischenzeiten zu entnehmen. Rubner's Apparat war dazu an sich nicht geeignet.

Beschreibung des Apparates.

Der Apparat besteht aus einem cylindrischen Metallgefäss, dessen oberer Theil einen stumpfen Winkel (von ca. 135° C.) mit dem verticalen unteren Theil bildet (Taf. V, Fig. 2). Der Cylinder steht auf einem Dreifuss und ist ganz mit einer doppelter Schicht eines wärme-isolirenden Stoffes bekleidet. Gerade an der Biegung ist ein Thermometer angebracht. Im oberen offenen Ende des Gefässes befindet sich ein doppelt durchbohrter Kautschukstopfen. In der einen Durchbohrung steckt ein Glasrohr *a*, das zum Rückflusskühler führt. Letzterer ist wiederum, ebenso wie bei dem früher beschriebenen Apparat, mit dem Manometer, dem Luftreservoir und der Wasserstrahlluftpumpe verbunden.

In die andere Durchbohrung passt ein 17 mm dicker kupferner Stab hinein, der eingefettet sehr bequem und luftdicht darin hin- und hergeschoben werden kann. In den Stab sind, wie die Zeichnung angiebt, sechs Löcher in solcher Entfernung von einander angebracht, dass, wenn eins derselben gerade vor den Stopfen geschoben ist, das nächst vorangehende im Innern desselben und ein drittes auf 3 cm Abstand hinter dem

Stopfen im Apparat sich befindet. Dadurch, dass der Stab jedes Mal ein Loch weiter hineingeschoben wurde, konnte man die in den Löchern enthaltenen Testobjecte während verschiedener Zeiträume dem Dampfe aussetzen.

Ebenso wie Rubner gebrauchte ich als Versuchsmaterial Milzbrandsporen. Von einer Suspension derselben in sterilem Wasser, worin pro Cubikmillimeter ungefähr 30 Keime enthalten waren, wurde mit einer Platinöse je ein Tröpfchen auf äusserst dünne kreisrunde Micascheibchen von 6 ^{mm} Durchmesser gebracht; jedes Scheibchen bekam, wie Controlversuche lehrten, etwa 100 Keime. Die Scheibchen wurden dann getrocknet und zwischen zwei Stückchen Filtrirpapier, deren Durchmesser ungefähr doppelt so gross war, eingeschlossen, indem die Ränder der letzteren mit Collodium auf einander geklebt wurden. Die betropfte Seite des Micascheibchens wurde mittels Anilinbleistift auf der Aussenseite des Papieres markirt. Hierdurch wusste ich nach Beenden des Versuches an welcher Seite die Sporen sich befanden. Die in solcher Weise angefertigten Papierkapseln passten genau in die Löcher des Stabes, ohne jedoch beim Schütteln herauszufallen.

Beim Anfang eines Versuches wurde der Stab also mit sechs dergleichen Probeobjecten versehen und so tief hineingeschoben, bis das zweite Loch gerade vor dem Stopfen sich befand; das erste befand sich dann in dem Stopfen. Es wurde darauf das Wasser, welches sich im verticalen Theile des Gefässes befand, zum Sieden erhitzt, und die Temperatur und der Druck in der früher beschriebenen Weise auf die gewünschte Höhe eingestellt und constant erhalten.

Wegen des Winkels, den die beiden Theile des Cylinders mit einander bilden, konnte das spritzende Wasser den Stab und die darin erhaltenen Objecte nicht benetzen, was störend gewirkt hätte. Denn nicht allein, dass man es alsdann nicht mit reiner Dampfwirkung zu thun gehabt hätte, sondern es könnten dabei auch die Sporen leicht von der glatten Oberfläche der Micaplättchen abgespült werden. Aus gleicher Ursache musste auch der Condensirung von Wasserdampf auf dem Stabe möglichst vorgebeugt werden. Es geschah dies mit Erfolg dadurch, dass der Stab vorgewärmt eingeführt und einer nachfolgenden Abkühlung entgegengewirkt wurde durch Erhitzung des ausser dem Apparat hervor ragenden Theiles des Stabes mittels einer kleinen Flamme. — Durch Controlversuche überzeugten wir uns, dass die Sporen dadurch nicht geschädigt wurden.

Sobald als das Ticken eines auf dem Boden des Gefässes befindlichen Glasstückchens das Kochen des Wassers angab und Wasser aus dem Kühler zurückfloss, wurde der Stab ein Loch weiter hineingeschoben und so wurde mit bestimmten Zwischenzeiten fortgefahren, bis alle sechs Löcher sich in dem Apparat befanden. Am Ende des Versuches wurde

der Stab in einem Zuge ganz herausgenommen, die Micascheibchen waren sodann verschieden lange dem Dampfe ausgesetzt gewesen. Mit zwei sterilen Pincetten wurde nun die Kapsel herausgenommen und geöffnet, das Micaplättchen in geschmolzenen Agar-Agar übergebracht, mit einer Platinöse die Sporen abgerieben und ein Rollröhrchen davon angefertigt.

Auf diese Weise gelang es fast immer, die Scheibchen ganz von den Keimen zu befreien, es geschah nur selten, dass darauf noch eine Colonie zum Vorschein kam, ein grosser Vortheil also über die gewöhnlich für dergleichen Versuche benutzten Seidenfäden.

Resultate.

Von einigen Experimenten mit Bac. pyocyaneus abgesehen, beziehen sich meine Versuche über Sterilisirung durch Dampf bei niederem Druck ausschliesslich auf Sporen und zwar jene des Milzbrandbacillus.

Ich gebrauchte hierzu Sporen aus einer jungen und aus einer älteren Cultur, deren Unterschied in Resistenz schon aus den Kochversuchen hervorgegangen war. Vollständigkeitshalber gebe ich hier die Resultate in einer Tabelle wieder, wobei zu bemerken ist, dass es jetzt möglich war, auch kürzere Versuchszeiten als 1 Minute zu nehmen, was bei den Kochversuchen nicht gelang, weil die ganze Procedur der Probeentnahme dort zu viel Zeit beanspruchte.

Keine lebensfähigen Keime waren mehr anwesend bei:

Temperatur	Junge Cultur	Alte Cultur
100° C.	—	nach 1/3 Minute
98° „	—	„ 1/2 „
96° „	nach 1/4 Minute	„ 1/2 „
94° „	„ 1/4 „	„ 3/4 „
92° „	„ 1/4 „	„ 1 1/4 „
90° „	„ 1/4 „	„ 1 1/4 „
88° „	„ 1 „	„ 2 1/4 „
86° „	„ 1 1/4 „	„ 3 „
85° „	„ 1 3/4 „	„ — „
83° „	„ 2 1/4 „	„ 4 1/2 „
81° „	„ 4 „	„ 8 „
80° „	„ — „	„ 12 „
79° „	„ 5 „	„ — „
78° „	„ 6 „	„ 25—30 „
76° „	„ 10 „	„ — „
75° „	„ 14 „	„ — „
73 1/2° „	„ 20 „	„ > 1 Stunde
71° „	„ 30–40 „	„ — „

Nachfolgend sind dieselben Ergebnisse graphisch dargestellt.

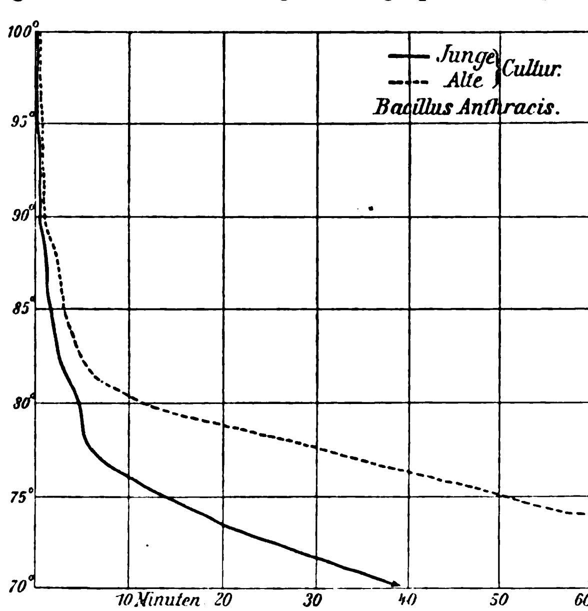


Fig. 7.

Wie bei den Curven angedeutet ist, gilt die eine für Material, das aus einer jungen Cultur entnommen war, das andere für Sporen derselben Cultur, welche inzwischen etwa 1 Monat älter geworden war.

Bei Temperaturen zwischen 90° und 100° macht ein Grad Differenz fast keinen Unterschied im Zeitpunkte des Absterbens.

Erst unter 90° werden bei der alten Cultur die Zeiten deutlich verlängert (1 bis 2 Min.), die Sporen jüngeren Datums sterben auch dann noch in sehr kurzer Zeit ($^1/_4$ bis 1 Min.).

Stellt man die von Rubner erhaltenen Resultate gleichfalls mittels einer Curve dar, so würde diese ungefähr dieselbe Form haben, aber im Ganzen höher liegen als die unserigen, sein Material muss resistenter gewesen sein, denn bei 90° waren zur völligen Vernichtung der Sporen schon 12 Minuten nöthig.

Gleich wie beim Kochen war auch bei unseren Versuchen mit Wasserdampf die Mehrheit der Keime schon nach kürzerer Zeit abgestorben; die überbleibenden (von den allerletzten abgesehen, vgl. S. 328) sind also ausschlaggebend für die Form der Curve.

Der Vergleich der mit Dampf erhaltenen Resultate mit dem der Kochversuche lehrte, dass die Sporen durch Dampf eher abstarben als durch Kochen bei derselben Temperatur, und obgleich es unwahrscheinlich

war, wollte ich doch erst noch untersuchen, ob vielleicht das Trocknen auf die Micascheibchen die Ursache davon sein könnte. Zu diesem Zwecke machte ich einen Kochversuch, wobei der Inhalt der Flasche mit einer Anzahl derselben Micascheibchen, wie die zu den Dampfversuchen benutzten, inficirt wurde. Das Resultat war, dass sie auch bei dieser Behandlung länger im kochenden Wasser als im Dampf am Leben blieben.

Nun blieb noch die Frage zu beantworten, ob der Dampf auch im Stande ist, vegetative Formen und zwar bei niederer Temperatur, gleich schnell oder schneller zu tödten als beim Kochen.

Der Bac. pyocyaneus, auf Micascheibchen eingetrocknet, war auch in diesem Falle sehr gut brauchbar. Das schnelle Austrocknen schadete ihm, wie zuvor festgestellt wurde, nicht, die Anzahl lebensfähiger Keime wurde hierdurch nicht merkbar vermindert. Ausserdem wurden die Versuche im Dampf und durch Kochen unmittelbar nach einander genommen und nach Beendigung der beiden Versuche machte ich noch ein Control-Rollröhrchen mit einem Scheibchen, das keiner der beiden Behandlungen ausgesetzt worden war. Es ergab sich nun, dass (bei 45° und 48°) der Bac. pyocyaneus schneller durch gesättigten Dampf als durch Kochen in einer physiologischen Kochsalzlösung getödtet wird. Darauf bin ich mit der Temperatur noch weiter hinunter gegangen und machte einen Versuch bei 34°. Auch jetzt war das Resultat ein ganz ähnliches.

Hier folgen zwei Tabellen, wo die Zeiten für Dampf und Kochen angegeben sind, erstens mit Bezug auf Milzbrandsporen dreierlei Resistenz und zweitens mit Bezug auf eine Pyocyaneuscultur.

Milzbrandsporen.

	Temperatur	Dampf	Kochen
I.	87° C.	< 3 Minuten	5—10 Minuten
II.	85° „	2 „	10—15 „
III.	80° „	5 „	> 1 Stunde

Bacillus pyocyaneus.

Temperatur	Dampf	Kochen
45° C.	< 10 Minuten	25—30 Minuten
48° „	< 5 „	10—15 „
34° „	45 „	7 Stunden

IV. Ueber die Erklärung der Koch- und der Dampfwirkung.

Zuerst erhebt sich die Frage: Warum sterben die Mikroben um so viel früher in einer kochenden Flüssigkeit, als wenn das Medium auf derselben Temperatur erhitzt wird ohne zu kochen?

Die verschiedenen hierbei in Betracht zu ziehenden Factoren sind: die Temperatur, der Mangel an Sauerstoff, die mechanische Wirkung der Flüssigkeitsströmungen und der Dampfblasen.

Erstens die Temperatur. Diese wurde in beiden Fällen, Kochen und Erwärmen, stets gleich genommen, so dass der Einfluss derselben ausgeschlossen war. Dass das Kochen auch unabhängig von der Temperatur schädigend auf die Keime einwirkt, geht schon daraus hervor, dass die Keime sogar vernichtet werden bei Temperaturgraden, die an und für sich unschädlich, ja sogar günstig sind.

Es wäre nun weiter möglich, dass die Keime aus Mangel an Sauerstoff starben, beim Kochen wird ja alle Luft aus dem Wasser vertrieben.

Um zu entscheiden, ob Mangel an Sauerstoff die Ursache des Absterbens war, wurde ein zur Hälfte mit einem Gemisch von 0·9 procentiger Kochsalzlösung und Bouilloncultur von Bac. pyocyaneus gefülltes Kölbchen mit der Saugpumpe verbunden, und die Flüssigkeit hierauf in einem Wasserbade, bei höchstens 30°, einige Minuten gekocht. Während des Kochens, als ich annehmen konnte, dass alle Luft ausgetrieben war, wurde der ausgezogene Hals mit der Stichflamme dichtgeschmolzen. Das also behandelte Kölbchen (Nr. 1) wurde dann während 7 Stunden in den Brütofen bei 37° gestellt; daneben zwei Controlkölbchen (Nr. 2 und 3), beide gleichfalls zur Hälfte mit der ursprünglichen Suspension gefüllt. Der Inhalt von Nr. 2 war einige Augenblicke bei 30° gekocht worden, doch darauf mit einem Wattepfropfen geschlossen, während Nr. 3 direct ohne irgend welche Vorbehandlung in den Ofen gestellt wurde.

Am Anfang und am Ende des Versuches wurden Rollröhrchen angefertigt. Das Resultat war eine, wenn auch geringe Abnahme der Keimezahl in allen drei Kölbcheu.

Soviel geht aus diesem Versuch hervor, dass das Absterben des Bac. pyocyaneus nach einigen Stunden Kochens bei 37° nicht ohne Weiteres auf Mangel an Sauerstoff zurückzuführen ist. Die Verminderung der Keimezahl in allen Kölbchen glaube ich der kümmerlichen Nahrung, welche den Bacillen während ihres Aufenthaltes in der Kochsalzlösung geboten wurde, zuschreiben zu müssen, denn ich hatte die Salzlösung im Verhältniss von ungefähr 75:1 mit einer Bouilloncultur der Bacillen inficirt. In dieser Auffassung wurde ich verstärkt, als ich bei einem folgenden derartigen Versuch, anstatt eine Bouilloncultur zu gebrauchen,

einfach mit einer Platinöse ein wenig von einer Agar-Agarcultur abstrich, und dieses in die Kochsalzlösung vertheilte. Zwei gleich nach der Infection geimpfte Rollröhrchen zeigten nach 24 Stunden sozusagen eine einzige Colonie, während die am Ende des Experimentes aus den Kölbchen gemachten Rollröhrchen ganz steril blieben.

Nach diesen Vorversuchen habe ich mit den nöthigen Cautelen das Erstickungsexperiment mit Bac. prodigiosus, mit Bac. pyocyaneus und mit Bac. coli angestellt und zwar sowohl bei 43° als bei Zimmertemperatur. Das Resultat war, dass keine der Culturen getödtet wurde.

Dieses Resultat stimmt also vollständig mit Rubner's Meinung, dass der Sauerstoff der Luft keine oder höchstens eine sehr untergeordnete Rolle spielt. Uebrigens war schon a priori nicht wahrscheinlich, dass Sauerstoffmangel an und für sich die Keime zum Absterben bringe, wenigstens blieb dann unerklärt, warum Bac. pyocyaneus, bei 40° gekocht in 3 Stunden, bei 37° erst in 7 Stunden getödtet wurde, bei Temperaturgraden also, die als schädlich nicht zu betrachten sind. Auch ist zu bedenken, dass die Culturen im Laboratorium vielfach in luftdicht abgeschlossenen Reagirgläsern aufbewahrt werden, und darin oft Monate, ja Jahre lang am Leben bleiben. Es war jedoch denkbar, dass bei unseren Kochversuchen die Combination von Sauerstoffmangel und Wärme den Tod der Mikroorganismen herbeiführte; dies ist nun wenigstens durch unsere soeben mitgetheilten Experimente ausgeschlossen.

Eine dritte Erklärung für das Absterben der Mikroben in einer kochenden Flüssigkeit, selbst bei einer Temperatur, wobei sie gewöhnlich nicht nur am Leben bleiben, sondern sogar sich noch vermehren können, bleibt noch zu besprechen übrig. Die mechanische Wirkung der Flüssigkeitströmungen sowie der Dampfblasen dürfte vielleicht schon genügen, die Keime zu tödten.

Horvath[1] war der erste, der durch mechanische Bewegung, durch Schütteln in einem Schüttelapparat, Bakterien getödtet hat; nach ihm haben eine Anzahl von Forschern mit verschiedenen Modificationen und mit ebenso wechselnden Resultaten diese Experimente wiederholt.

Meltzer[2] versucht diese Widersprüche zu lösen. Sie sind nach ihm nur scheinbar und vielleicht oft genug gegenseitige Ergänzungen. In vielen Fällen kann nur langdauernde starke Bewegung die Entwickelung von Mikroorganismen hemmen oder ganz aufheben. Dass dem gegenüber schwache Bewegungen der Entwickelung förderlich sein können, steht damit gar nicht in Widerspruch. Zwar fanden einige Autoren auch nach

---

[1] Pflüger's *Archiv.* 1878.

[2] *Archiv für Biologie.* 1894.

kräftigerem Schütteln keine Verminderung, doch dann rührten die Misserfolge wahrscheinlich von der Methode des Schüttelns her, indem die Flüssigkeitsmasse dabei nur erschüttert und nicht mit grosser Heftigkeit gegen die Wand des Gefässes geschleudert wurde. Dies geschieht aber nur dann, wenn eine nur theilweise gefüllte Flasche mit Heftigkeit und Geschwindigkeit in der Längsrichtung hin und her bewegt wird.

Bei seinen eigenen Versuchen bediente auch Meltzer sich einer Schüttelmaschine. Die Bewegung war eine horizontale, die Schwingungsweite ungefähr 40 cm, die Zahl der Stösse betrug etwa 180 in der Minute. Die nur zu einem Drittel gefüllten Flaschen lagen horizontal und zwar in der Richtung der Bewegung. Die Maschine war nur 9 Stunden täglich im Gange, von 8 bis 12 Vormittags und 1 bis 6 Nachmittags. Die Temperatur des Versuchsraumes bewegte sich ungefähr zwischen 16 und 22° C.

Aus seinen Versuchen geht hervor, dass der Bac. megaterium durch heftiges Schütteln nicht nur in der Entwickelung aufgehalten wird, sondern völlig vernichtet werden kann. Beim Schütteln mit Glasperlen blieb die Cultur fast immer keimfrei, aber auch beim einfachen Schütteln, ohne Beimengung von Glasperlen, wurde bei längerer Dauer des Versuches in den meisten Fällen das gleiche Resultat erzielt.

Die kürzeste Schüttelzeit, während welcher bereits eine völlige Vernichtung der Keime sich vollzog, war 10 Stunden. Auch mit anderen Mikroorganismen wurden ähnliche Ergebnisse erzielt, wobei sich aber je nach der Species grosse graduelle Unterschiede herausstellten.

Was die mikroskopisch zu constatirenden Aenderungen anbetrifft, welche die Bakterien in Folge des Schüttelns erfahren, so findet sich bei Meltzer die Angabe, dass sie nicht in sichtbare Trümmer, sondern zu nicht unterscheidbarem feinen Staub verwandelt werden. Indem wir nach Obigem annehmen, dass die Mikroben durch Schütteln vernichtet werden können, so wollen wir doch darauf aufmerksam machen, dass dies erst nach sehr langer Zeit der Fall war (die kürzeste Zeit betrug bei Meltzer 10 Stunden), während bei unseren Kochversuchen, auch innerhalb physiologischer Temperaturgrenzen, der Tod in viel kürzerer Zeit eintrat. Lediglich aus der Bewegung der Flüssigkeit und der Dampfblasen beim Kochen ist dies also nicht wohl erklärbar.

Nichtsdestoweniger habe ich, um diese Möglichkeit genauer zu controliren, selber noch mehrere Experimente gemacht und Luft- oder Gasblasen durch mikrobenhaltige Flüssigkeiten hindurchstreichen lassen, dabei so viel wie möglich die Wirkung des Kochens nachahmend.

Bei meinem ersten Experimente verband ich die kurze Röhre einer Spritzflasche mit der Wasserstrahlluftpumpe, die lange, welche in die

bakterienhaltige Flüssigkeit hineintauchte, war an deren freien Ende mit einem Wattepfropfen verschlossen. Durch die Saugwirkung trat die Luft durch den Wattepfropfen hindurch, sprudelte in der Flüssigkeit auf und wurde dann wieder durch die kurze Röhre fortgesaugt.

Das Durchstreichen der Luft auf diese Weise, sogar während einiger Stunden, war nicht im Stande, die Anzahl lebensfähiger Keime zu vermindern. Die auf diese Weise entstehenden grossen und nicht sehr zahlreichen Blasen sind aber streng genommen nicht mit denjenigen, welche durch das Kochen entstehen, zu vergleichen und darum wurde versucht, die Luftblasen kleiner und zahlreicher zu machen. Dies ist jedoch äusserst schwierig; führt man die Luft durch Glaspulver, durch Glasperlen, durch die Sprühöffnungen eines Giessers, immer giebt es einzelne Stellen, wo der Widerstand geringer ist; dort passirt stets die grösste Luftmenge und die Folge ist, dass man doch wieder weniger zahlreiche und grössere Blasen bekommt. Es wurde darum die Flüssigkeitssäule dünner genommen und kleine Gasblasen in ununterbrochener Reihe von unten nach oben hindurchgeführt; die dadurch bedingte Bewegung war zum Mindesten ebenso stark wie beim Kochen.

Um unseren Kochversuchen möglichst nahe zu kommen, erwärmte ich ausserdem die Flüssigkeit und beraubte die hindurchzuführende Luft zuvor ihres Sauerstoffes.

Das Experiment wurde in folgender Weise eingerichtet.

Die Bakteriensuspension (Bac. pyocyaneus) wurde in den unteren bis zu 6 ^{mm} Durchmesser verengten Theil eines Röhrchens von Liborius[1] gefüllt, dessen oberer Theil kugelförmig erweitert war, um zu verhindern, dass die Flüssigkeit durch den Luftstrom herausgejagt wurde.

Das Röhrchen war derartig mit der Saug- und Blaseöffnung der Wasserstrahlluftpumpe verbunden, dass immer dieselbe Luft hindurchging. Diese Luft passirte, ehe sie in das Röhrchen von Liborius kam, durch drei Waschflaschen mit Pyrogallol und Kalilauge und durch eine vierte Waschflache mit Wasser. Letztere war ebenso wie die Bakteriensuspension in ein Wasserbad bei 43 ^{0} gestellt.

Es stellte sich heraus, dass Bouilloncultur auch bei starker Verdünnung mit Kochsalzlösung wegen des Schäumens nicht zu gebrauchen war; sie wurde darum durch eine Cultur in 1 pro mille Asparagin und 1 pro mille Glucose, ein Nährsubstrat, womit der Bac. pyocyaneus ganz zufrieden ist, ersetzt. Zur Ausführung des Experimentes war die Cultur noch mit derselben Flüssigkeit verdünnt worden.

---

[1] *Diese Zeitschrift.* Bd. I.

Gleichzeitig wurde ein Theil derselben Suspension gekocht und zwar ebenso bei 43° und zur Controle eine dritte Portion ohne Weiteres daneben in das Wasserbad gestellt. Es ergab sich jetzt, dass nach gut einer Stunde der Bac. pyocyaneus durch das Kochen schon abgestorben war, während sogar nach 2 Stunden im Röhrchen von Liborius (ebenso wie in dem Controlröhrchen) noch zahlreiche Keime am Leben waren, und doch war die Bewegung der Flüssigkeit durch die Luftblasen hier viel stärker als beim Kochen.

Dass die Bacillen nicht allein durch die aufsteigenden Luftblasen und die dadurch verursachte kräftige Bewegung der Flüssigkeit getödtet wurden, ist ein schlagender Beleg dafür, dass man die Ursache des Todes der Bakterien beim Kochen nicht im Bombardiren der Zellen durch die Dampfblasen suchen soll.

Man könnte sich aber eine schädliche Wirkung der Dampfblasen noch auf andere Weise denken. Es könnte sein, dass während des Kochens sich im Bakterienkörper mikroskopische Dampfbläschen bildeten, die den Bakterienkörper vernichteten.

Für die experimentelle Inangriffnahme dieser Frage erschienen Mikroorganismen mit relativ grossen Dimensionen am geeignetsten.

Es wurde zunächst käufliche Hefe gewählt und zwar in Form einer Suspension von 18 Volumeinheiten auf 100 Volumeinheiten 0·5 procentiger Kochsalzlösung.

Vor dem Anfang des Experimentes wurde eine Probe der Suspension unter dem Mikroskop betrachtet nach Vermischung mit stark verdünnter Methylenblaulösung. Hierbei sieht man, dass die etwa vorhandenen todten Zellen sich färben, indem die lebendigen ungefärbt bleiben. Dann wurde die Hefe in der Flasche *B* (Taf. V, Fig. 1) bei ca. 35° gekocht.

Von einem Zerrissen- oder Zersprengtwerden der Hefezellen war auch nach 3 Stunden Kochens nichts zu verspüren. Die Zellen scheinen ganz unverletzt zu bleiben. Selbst wurden die jungen Hefezellen nicht von den alten abgerissen.

Bei Färbung mit verdünntem Methylenblau sah ich jedoch die Zahl der gefärbten Zellen im Verhältniss zu den ungefärbten in der gekochten schneller als in der im Reagensglas einfach erhitzten Suspension zunehmen.

Ebensowenig konnte ich in mehreren Versuchen irgend eine mechanische Läsion bei Sarcina ventriculi beobachten, als ich diese eine Zeit lang bei niederem Druck kochte; nach 2 Stunden energischen Kochens z. B. bei 44° C. waren die Packetchen noch ganz intact!

Wo aber keine gröberen Aenderungen an den gekochten Zellen zu beobachten waren, da könnte doch sehr wohl die feinere Structur verändert sein; hierin wäre alsdann die Ursache des Todes zu suchen.

Dass das Protoplasma permeabeler geworden war, konnte ich auf mancherlei Weise darthun. Wir sahen schon, wie die Zellen sich zu wässerigem Methylenblau verhalten; sogleich werden wir sehen, dass durch Kochen das Eiweiss des Protoplasma in die umgebende Flüssigkeit übergeht, später kommen noch mehrere Beweise für das Permeabelwerden der Zellen hinzu.

Wenn ich die Hefesuspension vor dem Kochen oder Erhitzen filtrirte, gab das klare Filtrat nur sehr schwach die Biuretreaction. Stärker jedoch war die Lilafarbe, welche man bei Ausführung der Reaction mit dem Filtrat der erhitzten Hefe bekam, und am stärksten mit dem der gekochten Hefe.

Es ist also sehr wahrscheinlich, dass durch Kochen die Zellen geschädigt, permeabel werden und stickstoffhaltige Stoffe hinaustreten.

Ein anderes Mittel, um festzustellen, ob die Permeabilität des Protoplasma verändert sei, wurde mir von Prof. Eijkman an die Hand gegeben. Er hatte nämlich gefunden, dass das Leitungsvermögen für Elektricität einer Hefesuspension bedeutend zunimmt, wenn man die Hefezellen, sei es durch Erhitzung bei 60 bis 70° oder mittels Formalin oder Carbolsäure tödtet, und glaubt dies dem Zunehmen der Permeabilität zuschreiben zu müssen. Gleich wie in dem vorigen Versuche nahm ich eine Hefesuspension in 0·5 Procent NaCl und zwar 100 Volumen Kochsalzlösung und 10 Volumen Hefe. Die Suspension wurde in drei Theile getheilt. Der erste wurde bei Zimmertemperatur aufbewahrt, der zweite in einem Wasserbade auf ungefähr 45° erhitzt, der dritte bei derselben Temperatur gekocht; beides während $2^1/_2$ Stunden.

Ganz in Uebereinstimmung mit dem durch die Biuretreaction erhaltenen Resultat wurde hier der grösste Widerstand in der bei Zimmertemperatur aufbewahrten Suspension gefunden, weniger gross, obgleich nur wenig abgenommen, war der Widerstand der auf 45° erwärmten Suspension; viel besser leitfähig dagegen war die gekochte Suspension geworden. Wenn man dieselbe in Zahlen ausdrückt und den Widerstand des bei Zimmertemperatur Aufbewahrten gleich 100 setzt, findet man:

A	Widerstand der Suspension während $2^1/_2$ St. bei Zimmertemp.	100
B	„ „ „ nach $2^1/_2$ „ Erhitzung bei 45°	91
C	„ „ „ „ $2^1/_2$ „ Kochens „ 45°	76·9
D	„ „ 0·5 procentigen Kochsalzlösung	80·6

Hiernach wurde die Suspension C noch ein Mal bis zu ungefähr 90° erhitzt, damit man gewiss sei, dass alle Zellen getödtet waren; der Widerstand war nicht nennenswerth vermindert: 76·4.

Waren die Zellen permeabel geworden, so musste es sich auch als unmöglich herausstellen, Plasmolyse zu Wege zu bringen, denn diese beruht gerade darauf, dass das Protoplasma bloss für Wasser und nicht für gelöste Stoffe durchgängig ist. In der That zeigten die gekochten Zellen, in concentrirte Salzlösung versetzt kein Plasmolyse mehr.

Da die bloss erhitzte Hefe bei diesem ersten Experimente auch schon gelitten hatte, wie die gesteigerte Biuretreaction, die Abnahme des elektrischen Widerstandes und die Färbung mit wässerigem Methylenblau anzeigten, versuchte ich den Unterschied zwischen Kochen und Erhitzen dadurch deutlicher zu machen, dass ich bei noch niederer Temperatur operirte.

Während 3 Stunden wurde eine Hefesuspension bei 27° gekocht. Das Resultat war viel geringer als nach dem Kochen bei 45°. Biuretreaction und Methylenblaufärbung zeigten keinen deutlichen Unterschied zwischen gekochter und erhitzter Hefe.

Die Widerstandsbestimmung gab jedoch noch einen Unterschied, wie die folgenden Ziffern zeigen:

I.	Ursprüngliche Suspension	100
II.	Filtrat dieser Suspension	91·1
III.	Suspension gekocht bei 27°	96.4
IV.	Filtrat von III	88·4
V.	Nr. III darnach auf 90° erhitzt	92·1
VI.	Suspension bloss erhitzt auf 27°	98
VII.	Filtrat von VI	90·1
VIII.	Nr. VI auf 90° erhitzt	93·3

Diese Experimente zeigen also, dass das Kochen die Hefezellen permeabeler machen kann, dass diese Wirkung jedoch durch Temperaturerhöhung sehr gefördert wird.

Ich versuchte nun den Einfluss des Kochens zu erhöhen und zwar auf dieselbe Weise, wie bei den Versuchen mit Bac. pyocyaneus (S. 339) beschrieben worden ist. Die Temperatur wechselte hier gleichfalls von 40° bis 37°. Nach ungefähr einer Stunde stellte ich das Experiment ein, aber sogar dieses ungestüme Kochen war nicht im Stande, die Hefezellen zu zersprengen; Biuretreaction zeigte wohl einen Unterschied mit der bloss erhitzten Hefe, aber doch sehr wenig, ebenso wie die Färbung mit Methylenblau. Nur die Widerstandsbestimmung liess wieder erkennen, dass eine Schädigung der Zelle stattgefunden hatte.

I.	Widerstand der ursprünglichen Suspension	100
II.	Filtrat von I	92·4
III.	Suspension etwa 1 Stunde bei 36 bis 40° gekocht	97
IV.	„ „ 1 „ auf 36 bis 40° erhitzt	98·5

Obgleich ich noch mehrmals Experimente mit Hefe machte, kam nie wieder so deutlich der Unterschied zwischen Kochen und Erhitzen an's Licht als das erste Mal, als die Temperatur höher war als bei allen nachfolgenden Versuchen.

Wir finden also, dass die Wirkung des Kochens auf die Hefezellen durch eine bestimmte Temperatur unterstützt werden muss; wählt man diese zu niedrig, dann tritt der Unterschied nicht deutlich auf, es sei denn nach längerer Zeit: ein Resultat, das vollständig mit dem für Bakterien von uns gefundenen Resultat übereinstimmt.

Weiter verglich ich die Wirkung des Kochens und Erhitzens auf rothe Blutkörperchen. Zu diesem Zweck diente mit Pferdeserum verdünntes defibrinirtes Pferdeblut. Durch blosse Erhitzung bei Temperaturen zwischen 35 und 50° trat bei keinem dieser Versuche irgend eine Veränderung auf; durch Kochen jedoch wird das Blut schwarzbraun. Auf dem Boden des Gefässes befinden sich zahlreiche braune Klümpchen, die unter dem Druck des Deckglases aus einander gehen und aus zusammen geklebten Blutkörperchenschatten bestehen. Nach Centrifugiren findet man das Serum durch Hämoglobin intensiv roth gefärbt. Es ist eigenthümlich, dass alle diese durch Kochen unter erniedrigtem Druck bedingten Aenderungen im Blute schon sehr bald auftreten und wenig von der Temperatur abhängig sich zeigen. Sie gingen bei 35° kaum langsamer von statten als bei 50°. Bei 35° ist das Serum nach 10 Minuten Kochens schon stark lackfarbig geworden, sogar nach einer Minute ist bereits Hämoglobin ausgetreten.

Es war immer noch möglich, dass durch Schütteln allein das Blut schon lackfarben würde. Bei, während einer Stunde in einem Reagirglase mit der Hand geschütteltem Blute, konnte ich in der That, im Gegensatz zu Meltzer und Welch (vgl. S. 347, Fussnote), Austreten von Hämoglobin feststellen, wenn auch in viel geringerem Grade als im gekochten Blute.

Mir schien es nach alledem, als müsse die Kochwirkung einen mehr chemischen als mechanischen Charakter haben, und es versteht sich, dass ich dabei in erster Linie an das Eiweiss der Zellen dachte.

Ich nahm darum Hühnereiweiss, das 10 Mal mit Wasser verdünnt war und brachte dasselbe in die Flasche *B* (Taf. V, Fig. 1), zugleich zur Controle einige Cubikcentimeter in das Reagirglas *r*. Nach ungefähr einer Viertelstunde Kochens bei 49° bildete sich ein Coagulum, das in Form von Fäden in die Flasche ausgespannt war, die Flüssigkeit blieb jedoch klar, ebenso wie die im Reagirglase *r*; das Filtrat aus der Lösung in der Flasche zeigte keine Biuretreaction mehr. Erhöhte sich dann die Temperatur bis zu ca. 60°, so trat in dem Inhalt der Flasche keine

Coagulation mehr auf, während der des Reagirglases milchweiss wurde. Durch Kochen bei 49° also verwandelt sich das Eiweiss, es coagulirt; durch blosses Erhitzen bei 49° nicht. Nachdem ich diese Experimente gemacht hatte, bekam ich eine Abhandlung von Ramsden[1] „Ueber das Coaguliren von Eiweissstoffen durch Schütteln" zu Gesicht.

Er fand zunächst, dass durch Schütteln in Eiereiweis ein faseriges oder häutiges Gerinnsel entsteht, das unter dem Mikroskop Fibrin sehr ähnlich sieht. Diese Coagula geben Eiweissreaction, weichen aber in mancher Beziehung von den durch Hitze entstehenden Coagula ab. Auch mit einer Lösung von Hofmeister's krystallinischem Eieralbumin in reinem Wasser konnte er durch Schütteln diese Gerinnsel bekommen, ein Beweis also, dass diese aus Eiweiss und nichts als Eiweiss bestehen, und dass zum Coaguliren die mechanische Bewegung sich als hinreichend erweist.

Smee[2] bekam in einer filtrirten Eiweisslösung dadurch, dass er 4 Stunden lang Sauerstoff hindurchführte, ein Coagulum, dass er für Fibrin hielt; Durchführen von Kohlensäure und Wasserstoff gab kein Gerinnsel.

Ramsden[3] glaubt hier nicht an die Wirkung des Sauerstoffes, aber er glaubt, die Gerinnung auf die mechanische Wirkung der aufsteigenden Gasblasen zurückführen zu müssen.

Aus dem Vorhergehenden ergiebt sich die Möglichkeit, dass bei unseren Kochversuchen die aufsteigenden Dampfblasen das Coaguliren verursacht haben, nur sei darauf hingewiesen, dass beim Kochen der Eiweisslösung unter niederem Druck das Gerinnen um so viel eher auftritt als auf rein mechanischem Wege, und dass die Temperatur einen überwiegenden Einfluss hat.

Es erscheint mir angebracht, hier auf die Kochversuche mit Milch zurückzukommen. Eine Eiweissgerinnung fand dabei, wie gesagt, nicht statt, wohl aber eine andere Umsetzung, welche auch als eine chemische zu betrachten ist. Wie bekannt, kommt frischer Milch die Eigenschaft zu, H_2O_2 zu spalten, was sich durch eine Blaufärbung verräth bei nachträglichem Zusatze von Jodkalikleister. Anstatt Jodkalikleister kann auch Paraphenylendiamin oder Guajactinctur Verwendung finden. Es tritt dann ebenso eine blaue Verfärbung auf. Auf 80° erhitzte Milch zeigt die Reaction nicht mehr.

Wie bei der Besprechung der Sterilisation von Milch schon mit einigen Worten angedeutet wurde, verschwindet diese Enzymreaction eher,

[1] *Archiv für Physiologie*. 1894.

[2] *Proc. Royal Society*. XII.

[3] A. a. O.

wenn man die Milch kocht, als wenn man sie auf dieselbe Temperatur bloss erhitzt.

Meine Versuche lehrten, dass diese Reaction durch Erhitzung der Milch mit oder ohne Kochen auf ungefähr 76° innerhalb 5 Minuten verschwindet. Operirte ich bei niederer Temperatur, so verschwand die Reaction durch Kochen eher als durch Erhitzen; je niedriger die Temperatur genommen wurde, um so grösser der Zeitunterschied. Bei 70° ist die Zeit für das Kochen ungefähr 15 Minuten, für blosse Erhitzung ungefähr 40 Minuten, während bei 67° einstündiges Kochen die Reaction zum Verschwinden bringt, blosses Erwärmen dagegen nicht mehr.

Zu meiner grossen Ueberraschung stellte sich heraus, dass Durchblasen von Luft gleichfalls die Reaction zum Verschwinden bringt, sogar schon bei Zimmertemperatur. Meine erste Vermuthung war, dass das sogenannte Enzym der Milch gar kein Enzym sei, sondern ein flüchtiger Stoff, ein Gas vielleicht. In dieser Richtung angestellte Versuche, wobei Milch in vacuo destillirt wurde, ergaben jedoch durch den negativen Ausfall der Reaction im Destillat, dass der gesuchte Stoff nicht flüchtig war, es wäre denn, dass er nicht in Wasser, wohl aber in Milch löslich sei. Ich wiederholte darum das erste Experiment und brachte dabei in den Empfänger Milch, die durch momentanes Aufkochen der Reaction beraubt war. Das Resultat war gleichfalls ein negatives.

Schliesslich fand ich, dass schon durch blosses Schütteln der Milch mit der Hand in einem geschlossenen Reagirglase die Reaction bedeutend geschwächt wird.

Ich glaube also auf Grund dieser und vorhergehender Experimente annehmen zu dürfen, dass die Wirkung des Kochens in diesen Fällen eine mechanische sei, die chemische Umsetzungen veranlasst.

Nach dieser Abschweifung will ich auf die ursprüngliche Frage zurückkommen: Warum tödtet Kochen bei niederem Druck die Mikroben schneller als Erhitzen zu derselben Temperatur bei gewöhnlichem Druck?

Ich glaube wahrscheinlich gemacht zu haben, dass die Zellen in Folge von Aenderungen des Protoplasma sterben; im Anschluss daran werden sie permeabel. Ausgeschlossen ist grobmechanische Läsion, nie sah ich etwas, was darauf hindeutete.

Es scheint mir also nicht allzu gewagt, die folgende Hypothese aufzustellen:

Beim Kochen einer Suspension lebendiger Zellen entstehen intracellulare Dampfblasen, diese vernichten die feinere Structur des Protoplasma und im Anschluss hieran wird die Zelle permeabel. Wir werden sehen, was zu Gunsten dessen zu sagen sei.

Das schnellere Absterben der Bakterien durch Kochen wird unmittelbar dadurch erklärt.

Zu Gunsten der Hypothese sprechen weiter:

1. Die Kochversuche mit Hefe: Färbung mit Methylenblau, Biuretreaction, Plasmolyse, Widerstandsbestimmung, alles deutet in diesem Sinne.

2. Die Kochversuche mit Pferdeblut, das Lackfarbigwerden des Serums, die grosse Anzahl Schatten.

3. Die Experimente mit Bac. pyocyaneus und Hefe, wobei das Kochen intermittirend aber sehr energisch stattfand. Die Bakterien waren in ein Viertel der Zeit, die für fortgesetztes Kochen bei 40° erfordert wird, abgestorben. Vollkommen zu erklären ist dies, wenn man bedenkt, dass durch die plötzliche Druckerniedrigung die Entwickelung der hypothetischen intracellulären Dampfblasen sehr gefördert werden muss.

Dass Bac. pyocyaneus bei 40° C. viel schneller getödtet wird als bei 37°, wird durch die Annahme erklärlich, dass im letzten Falle die Mikroben lebensfrischer sind.

Es bleibt also noch die Frage zu beantworten: Warum steht Kochen in tödtender Wirkung hinter gesättigtem Dampf derselben Temperatur zurück?

Wenn man in Betracht zieht, dass bei den Experimenten mit Dampf die Keime getrocknet waren, so könnte man sich vorstellen, dass durch Aufnahme hygroskopischen Wassers bei dem Aufenthalte im Dampf inner- und ausserhalb der Zellen eine concentrirte Salzlösung entsteht, die schädlich auf die Keime einwirkt.

Auf vegetative Formen wirkt, wie bekannt, eine concentrirte Salzlösung sehr nachtheilig ein. Zum Ueberflusse machte ich ein Experiment mit Bac. pyocyaneus: in einer gesättigten Kochsalzlösung stirbt er bei 37° in einer halben Stunde.

In Uebereinstimmung mit dieser Hypothese sind einige schon bekannte Thatsachen.

Mit Luft gemischter Dampf, ebenso wie überhitzter Dampf wirken weniger schnell als gesättigter Dampf: die erforderliche Quantität Wasser wird weniger schnell angeboten und aufgenommen.

Ist aber die Hypothese richtig, beruht also der schnellere Tod der Bakterien und Sporen bei Einwirkung gesättigten Dampfes auf der Entstehung gleichsam eines starken Pökels, so müssten auch die in einer physiologischen Salzlösung erhitzten Sporen länger am Leben bleiben als in einer concentrirten Lösung. Ein Controlversuch ergab aber, dass die Sporen in der gesättigten und in der physiologischen Salzlösung in der gleichen Zeit abgestorben waren.

Unsere Hypothese, dass bei der Einwirkung des Dampfes auf getrocknetes Bakterienmaterial die dabei entstehende concentrirte Salzlösung mit eine Rolle spielt, wird also, was die vegetativen Formen betrifft, bestätigt. Mit Rücksicht auf Sporen dagegen trifft, wie wir ja schon erwarteten, diese Erklärung nicht zu und musste man sie also in anderer Richtung suchen.

Wir glauben, dieselbe im Folgenden gefunden zu haben: Bekanntlich erhöhen in Wasser gelöste Stoffe den Kochpunkt desselben, ohne dass die Temperatur des Dampfes gleichzeitig erhöht wird. Eine unter atmosphärischem Drucke z. B. bei 110° kochende Salzlösung entwickelt ja Wasserdampf von nur 100°. Umgekehrt kann man, indem man Wasserdampf durch eine Salzlösung leitet, die letztere über die Temperatur des Dampfes, bis in die Nähe ihres Kochpunktes, erhitzen. Die dazu erforderliche Calorienmenge wird von der bei der Condensation des Dampfes frei werdenden Wärme geliefert.

Dass die Kochtemperatur nicht ganz erreicht wird, liegt daran, dass die Lösung an die niedriger temperirte Umgebung Wärme abgiebt. Die Salzlösung hat mithin das Bestreben, sich mittels der von dem Dampf zugeführten Wärme bis zum Kochpunkt zu erhitzen, wird aber caeteris paribus um so mehr davon entfernt bleiben, je niedriger die Temperatur des Dampfes ist.

Es ist einleuchtend, dass diese Betrachtung auf den vorliegenden Fall, wo wir es mit eingetrocknetem, bakterienhaltigem Material zu thun haben, Anwendung finden kann, wenn man bedenkt, dass durch Wasseraufnahme eine concentrirte Salzlösung gebildet wird. Die in dieser Lösung eingebetteten Keime werden mit derselben eine höhere Temperatur annehmen, und so erklärt sich ungezwungen, warum sie schneller absterben als in kochendem Wasser von demselben Wärmegrad als der des Dampfes.

Schliesslich braucht kaum hervorgehoben zu werden, dass die oben gegebene Erklärung nicht nur für Sporen, sondern auch für vegetative Formen Geltung hat, so dass das raschere Absterben letzterer im Dampf als im Wasser gleicher Temperatur nicht nur auf reine Salzwirkung zurückzuführen ist.

Schlussfolgerungen.

1. Durch blosse Erhitzung sterben in einer Flüssigkeit suspendirte Bakterien und Sporen weniger schnell ab als durch Kochen bei derselben Temperatur.

2. Innerhalb gewisser Grenzen nimmt bei Erhitzung die Dauer des Absterbens der vegetativen Formen ziemlich gleichmässig mit steigender Temperatur ab.

3. Durch Kochen bei erniedrigtem Druck sterben die Bakterien sogar innerhalb der physiologischen Temperaturgrenzen ab. Die Dauer des Absterbens nimmt mit steigender Temperatur erst schnell, danach langsamer ab.

4. Die letzterwähnte Form der Curve resultirt für Sporen sowohl bei blosser Erhitzung als beim Kochen.

5. Gesättigter Dampf übertrifft bei jeder Temperatur das Kochen in tödtender Wirkung; von der höchsten Temperatur an gerechnet fällt die Curve erst steil herab, ein Grad Unterschied hat da wenig Einfluss auf die Dauer des Absterbens, bei niederer Temperatur nimmt dieser Einfluss stark zu.

6. Grossen Einfluss auf die Resistenz haben: die Temperatur, wobei die Mikroben gezüchtet wurden, das Medium, in welchem sie suspendirt sind; für Sporen nimmt bis zu einem gewissen Maasse die Resistenz mit dem Alter der Cultur zu.

7. Zur Vernichtung der vegetativen Formen, speciell der pathogenen Keime, ist eine Erhitzung während einer halben Stunde bis zu 60° sicherlich genügend, bei Milch unter der Bedingung, dass das Gefäss geschlossen sei.

8. Gesättigter Dampf von 90° steht in Wirkung praktisch nicht hinter gesättigtem Dampf von 100° zurück.

9. Die Erklärung des nachtheiligen Einflusses, den das Kochen auf die Keime ausübt, beruht vielleicht auf dem Entstehen von Dampfblasen innerhalb des Bakterienkörpers. Jedenfalls hat die mechanische Wirkung des Kochens chemische Umsetzungen zur Folge.

10. Es ist wahrscheinlich, dass Wasserdampf dadurch ungleich viel schneller abtödtend wirkt als kochendes Wasser von gleich hoher Temperatur, dass die getrockneten Sporen bezw. Bakterien im Dampf einen höheren Wärmegrad erreichen, als der Dampf selber besitzt.

Ich fühle hier die Pflicht, Hrn. Prof. Dr. C. Eijkman meinen lebhaften Dank dafür abzustatten, dass er mich diese Untersuchungen in seinem Laboratorium anstellen liess, und für seine Hülfe und mehrfach ertheilten Rath.

[Aus dem Institut für allgemeine Pathologie und Therapie
der Universität Budapest.]

Beitrag zur Lebensdauer der Milzbrandsporen.

Von

Docent Dr. **August von Székely.**

Vor fünf Jahren fand ich im obengenannten Institut drei kleine Proberöhrchen vor, welche zu Folge der auf ihnen befindlichen Aufschrift noch im Jahre 1882, beziehungsweise 1883 in Klausenburg mit Milzbrandsporen enthaltender Flüssigkeit, beziehungsweise mit Nährgelatine gefüllt worden waren, welch' letztere mit dem Blute eines an Milzbrand verendeten Thieres geimpft war. Da ich nun beim Durchsehen der einschlägigen Litteratur zur Ueberzeugung gelangte, dass bezüglich der Lebensdauer der Milzbrandsporen bisher nur wenig Daten zur Verfügung stehen, obzwar solche in allgemeinbakteriologischer Hinsicht, als auch vom Standpunkte der Abwehr des Milzbrandes betrachtet, von grosser Bedeutung sind, erschien es der Mühe werth, den vollständig eingetrockneten Inhalt der erwähnten Proberöhrchen einer Untersuchung zu unterziehen. Nachdem nun diese Untersuchung in Hinsicht auf die Lebensdauer der Milzbrandsporen zu einem derartigen Ergebniss geführt hatte, welches in seiner Art meines Wissens so zu sagen einzig dasteht: erachtete ich es nicht für überflüssig, diese meine Untersuchungen nachstehend kurz zu veröffentlichen.

Bevor ich aber daran gehe, dies zu thun, will ich die in der mir zur Verfügung stehenden Litteratur aufgefundenen einschlägigen Daten kurz mittheilen.

Koch konnte die Infectionsfähigkeit von an Seidenfäden angetrockneten Milzbrandsporen noch nach 4 Jahren nachweisen.

Pasteur[1] gelang es mit Erde, in der vor 12 Jahren an Milzbrand verendete Thiere verscharrt worden waren, bei Meerschweinchen Milzbrand zu erzeugen.

Feltz[2] fand, dass die Infectionsfähigkeit von Milzbrandsporen, welche in Erde aufbewahrt waren, bereits nach 2—3 Jahren abnahm, da zwar sämmtliche mit denselben geimpfte Meerschweinchen erlagen, Kaninchen aber nur zum Theil.

Crookshank[3] konnte mit Erde, in welche man vor 9 Jahren an Milzbrand verendete Thiere begraben hatte, Mäuse inficiren.

Di Mattei[4] vermochte mit Milzbrandsporen enthaltenden Seidenfäden noch nach 8, ja sogar nach 10 Jahren bei empfänglichen Thieren Milzbrandinfection hervorzurufen. Er gedenkt auch einer Privatmittheilung von Kitt, der zu Folge 8jährige Milzbrandsporen enthaltende Seidenfäden noch infectionstüchtig befunden wurden.

Ajello und Drago[5] untersuchten Seidenfäden, die vor 10, 12 und 13 Jahren mit Milzbrandsporen enthaltender Flüssigkeit getränkt worden waren. Aus den 10jährigen Fäden ging in Nährbouillon die Auskeimung der Sporen mit einer gewissen Verzögerung vor sich, ferner erwies sich auch die Infectionsfähigkeit der erhaltenen Culturen einigermaassen abgeschwächt. Ein ähnliches Ergebniss lieferten auch die 12 Jahre alten Fäden; die mit denselben geimpften Thiere gingen nicht alle ein. Aus den 13 Jahre alten Fäden konnten Culturen nicht mehr erhalten werden; die mit den Fäden geimpften Meerschweinchen blieben sämmtlich am Leben.

Endlich sei noch Duclaux[6] erwähnt, welcher zwar nicht speciell über die Lebensdauer der Milzbrandsporen, sondern über die der Sporen überhaupt seine Meinung abgiebt auf Grund jener Ergebnisse, welche er bei Untersuchung jener Nährflüssigkeiten erhielt, die, von Pasteur in den Jahren 1859 und 1860 behufs Studiums der Generatio spontanea bereitet, Sporen verschiedener Mikroben enthielten, und zwar in wohlverschlossenen Gefässen aufbewahrt. Duclaux fand in diesen Nährflüssigkeiten noch nach 25 Jahren lebensfähige Sporen, die leicht zur Keimung und Vermehrung zu bringen waren, und glaubt, dass er noch nach weiteren 25 Jahren zum gleichen Ergebnisse gelangt sein würde. Er fügt aber

---

[1] *Compt. rend. de l'Acad. des sciences.* 1881. T. XCII.

[2] *Ebenda.* 1886. T. CII.

[3] *The Lancet.* 1885. II. S. 335.

[4] *Annali dell' Istituto d'Igiene sperimentale della R. Univ. di Roma.* 1894. Bd. IV.

[5] *Gazetta degli Ospedali e delle Cliniche.* 1898. Nr. 3.

[6] Duclaux, *Le microbe et la maladie.* Paris 1886.

hinzu, dass diese Sporen sich in Culturflüssigkeit, von der Luft abgeschlossen befanden, also unter Bedingungen, die in der Natur gewöhnlich nicht vorhanden sind; unter natürlichen Verhältnissen erscheint es aber fraglich, ob die Sporen auch nur 20 Jahren am Leben zu bleiben vermögen. Fadenknäuel, welche mit Sporen enthaltendem Material durchtränkt, bei diffusem Lichte aufbewahrt waren, erwiesen sich nach 20 Jahren steril.

Um nun kurz über meine Versuche zu berichten: stand mir das Material jener Eingangs erwähnten drei Proberöhrchen zur Verfügung. Diese waren, mit Watte und darüber noch mit einem Korkstopfen verschlossen, in einem Glaskasten des Institutes, also bei Zimmertemperatur und diffusem Lichte aufbewahrt.

Das erste Proberöhrchen hatte folgende Aufschrift: „Mit Milzbrandsporen enthaltender Flüssigkeit geimpfte Gelatine. 1882. 3. X.“ Am 2. September 1897 entnahm ich ein wenig von dem an der Innenwand des Röhrchens fest haftenden, vollständig ausgetrocknetem Material und verrieb dasselbe auf der Oberfläche von schräg erstarrtem Agar-Agar. Am dritten Tage entwickelte sich auf derselben eine typische Milzbrandcultur; Infectionsversuche wurden mit derselben nicht vorgenommen.

Bei der Untersuchung des im zweiten Proberöhrchen vorhandenen Materials richtete ich nun meine Aufmerksamkeit auch auf den letzteren Punkt. Dieses Proberöhrchen, welches gleich dem ersten der Innenwand anhaftendes, vollständig trockenes, in Schüppchen und Blättchen ablösbares Material von mässiger Menge enthielt, trug folgende Aufschrift: „Mit Milzbrandblut geimpfte Gelatine. 1882. 4. X. Wirksam befunden 1883. 19. V.; 1883. 13. XII.“ Nachdem ich den oben aufsitzenden Korkstopfen, sowie die unterhalb desselben befindliche Watte gründlich abgebrannt und das obere Ende des Röhrchens stark ausgeglüht hatte, um die möglicher Weise später von aussen hingelangten Bakterien, unter denen sich auch der Milzbrandbacillus befinden konnte, zu vernichten, öffnete ich das Röhrchen vorsichtig, goss etwas sterile Nährbouillon hinein, verschloss dasselbe wieder und hielt es 24 Stunden bei 37° C. im Brutkasten. Tags darauf erwies sich die Bouillon getrübt; auf dem mit der trüben Flüssigkeit beschickten Nähragar entwickelten sich in 24 Stunden typische Milzbrandcolonieen, welche einer weissen Maus subcutan eingespritzt, das Thier in 48 Stunden tödteten. Bei der Obduction fanden sich die für Milzbrand charakteristischen Veränderungen, aus dem Blute, der Leber und der Milz konnte der Milzbrandbacillus in Reincultur erhalten werden.

Das dritte Proberöhrchen öffnete ich erst 4 Jahre später, am 23. Mai 1901 unter Einhaltung der obenerwähnten Vorsichtsmaassregeln. Auf demselben befand sich folgende Aufschrift: „Mit Milzbrandsporen ent-

haltender Flüssigkeit geimpfte Gelatine. 1882. 3. X. Wirksam 1886. 14. I." Nach der Oeffnung goss ich etwas Nährbouillon in das Röhrchen, verschloss es wieder und brachte es in den auf 37° C. eingestellten Brutkasten. Am nächsten Tage fand ich die Flüssigkeit stark getrübt; unter dem Mikroskope waren zum grössten Theile der Form nach den Milzbrandbacillen gleichende, meistens zu langen Fäden vereinigte Bacillen zu sehen, ausserdem aber auch solche, die an ihren Enden abgerundet erschienen. Mit einem kleinen Theile der trüben Flüssigkeit wurde nun eine weisse Maus subcutan inficirt, zugleich strich ich etwas davon auf die Oberfläche von schräg erstarrtem Nähragar. Die Maus verendete nach 36 Stunden, aus ihrem Blute entwickelten sich typische Milzbrandcolonieen. Aus der auf Nähragar gebrachten Flüssigkeit entwickelte sich aber nicht die typische Milzbrandcultur; die Gegenwart von Milzbrandbacillen erschien zwar äusserst wahrscheinlich schon bei Betrachtung der dünnen Culturschichten mit blossem Auge, man musste jedoch ausserdem auf Grund des makroskopischen Verhaltens die Gegenwart auch eines anderen Mikroorganismus annehmen. In der That fand ich bei der mikroskopischen Untersuchung ausser verhältnissmässig wenigen Milzbrandbacillen sehr viele, zumeist mit endständigen Sporen versehene, den Bacillen des malignen Oedems gleichende Stäbchen, welche sich nach Gram nicht färbten und im hängenden Tropfen lebhafte Eigenbewegung zeigten. Die isolirte Reincultur der beiden verschiedenen Bacillen überzeugte mich dann endgültig von der Gegenwart des Milzbrandbacillus und des Bacillus des malignen Oedems, und zwar war letzterer, wie dies der an einem Kaninchen vorgenommene Versuch bewies, in ziemlich virulentem Zustande, da die tief in die Gewebe gespritzte Cultur den Tod des Versuchsthieres in 36 Stunden herbeiführte; bei der Obduction waren die für das maligne Oedem charakteristischen Veränderungen nachweisbar.

Das im dritten Proberöhrchen vorgefundene Material enthielt also gleichzeitig die Sporen der Bacillen des Milzbrandes und des malignen Oedems, welche auch in der Natur thatsächlich häufig beisammen zu finden sind. Im Darmtrakte der verschiedensten Thiere finden sich nämlich die Bacillen des malignen Oedems, welche einige Zeit nach dem Tode des Thieres auch in das Blut einwandern. Verendet nun ein Thier an Milzbrand und untersucht man das Blut desselben erst nach 24 Stunden oder noch später, so können die bereits in das Blut eingewanderten Bacillen des malignen Oedems die Milzbrandbacillen zum Theile überwuchert haben, zu mindestem aber den Nachweis dieser letzteren erschweren. Bekannt ist die Regel, dass, wenn ein milzbrandverdächtiges Thier erst 24 Stunden oder noch später nach seinem Tode zur Untersuchung gelangt, es am zweckmässigsten ist, das Blut desselben in die

oberflächliche Hautwunde eines für Milzbrand empfänglichen Thieres einzubringen. In diesem Falle wird sich der eventuell ebenfalls vorhandene Bacillus des malignen Oedems nicht vermehren können, weil zu Folge seiner anaëroben Natur die Gegenwart der Luft ihm daran hindert; das Wachsthum des Milzbrandbacillus wird hingegen durch das Vorhandensein von Luft nicht beeinträchtigt, das in oben erwähnter Weise inficirte Versuchsthier wird also an Milzbrand und nicht an malignem Oedem zu Grunde gehen. Es muss daher als wahrscheinlich bezeichnet werden, dass in das dritte kleine Proberöhrchen die Sporen des Bacillus oedematis maligni auf solche Weise gelangt sind, dass die von dem betreffenden Thiere stammende, „Milzbrandsporen enthaltende Flüssigkeit", mit welcher die Gelatine geimpft worden war, ausser den Sporen des Milzbrandbacillus auch diejenigen des aus dem Darmtrakte eingewanderten Bacillus des malignen Oedems enthielt.

Das Resultat meiner Untersuchungen kann ich kurz in Folgendem zusammenfassen:

1. In einer Nährgelatine, welche mit Sporen des Milzbrandbacillus geimpft, und bei Zimmertemperatur, und diffusem Lichte ausgesetzt unter Verhältnissen aufbewahrt worden war, welche ein verhältnissmässig rasches Austrocknen ermöglichen, fanden sich noch nach 18 $^1/_2$ Jahren vermehrungsfähige und — wenigstens für weisse Mäuse — virulente Sporen des Milzbrandbacillus.

2. Unter den vorerwähnten Umständen aufbewahrte Sporen des Bacillus oedematis maligni erwiesen sich ebenfalls nach 18 $^1/_2$ Jahren noch vermehrungs- und infectionsfähig.

3. Die Sporen der Bacillen des Milzbrandes und des malignen Oedems können sehr lange Zeit — 18 $^1/_2$ Jahre — gleichzeitig beisammen sein, ohne dass die einen die anderen in Hinsicht auf ihre Infectionsfähigkeit wesentlich beeinflussen würden.

[Aus dem hygienischen Institut der K. Universität zu Cagliari.]

Ueber die pathogene Wirkung der Blastomyceten.

VI. Abhandlung.

Ein Beitrag zur Aetiologie der bösartigen Geschwülste.

Von

Prof. **Francesco Sanfelice.**

(Hierzu Taf. VI u. VII.)

I.

In meiner letzten Arbeit[1] über die pathogene Wirkung der Blastomyceten, welche bereits vor zwei Jahren erschien, führte ich darüber Klage, dass wohl zahlreiche Untersuchungen über die Blastomyceten, sowohl vom morphologischen als experimentellen Standpunkte aus, vorhanden seien, jedoch eine ernsthafte und gewissenhafte Arbeit über die Bedeutung, welche diese Parasiten für die Genese der bösartigen Geschwülste haben, durchaus mangele. Ich fügte hinzu, dass die spärlichen Untersuchungen, die in Bezug auf diesen Gegenstand von einigen Autoren angestellt worden waren, mehr dahin neigten, die Wichtigkeit der Saccharomyceten für die Erzeugung bösartiger Neoplasmen in Frage zu stellen als sie festzustellen. Ich stand daher ganz allein, wenn ich auf Grund von Resultaten, welche ich mit der Impfung des Saccharomyces neoformans bei Thieren, die überhaupt bösartige Geschwülste zu bekommen im Stande sind, erhalten hatte, die Behauptung aufstellte, dass dieser Parasit, wenn er in reiner Cultur eingeimpft wird, bei Hunden im Stande ist, in den Organen epitheliale Geschwülste hervorzubringen, welche sowohl ihrem Verlaufe als ihrer Structur nach vollkommen identisch sind mit den bösartigen,

[1] Sanfelice, Ueber die pathogene Wirkung der Blastomyceten. V. Abhandlung. *Diese Zeitschrift.* 1898. Bd. XXIX.

epithelialen Geschwülsten, welche wir bei dem Menschen beobachten. Ferner behauptete ich, dass dieser Parasit, wenn er in die Venen bei denselben Thieren eingeimpft wird, Geschwülste bindegewebiger Natur veranlasst.

Alle diese Resultate hatte ich erhalten mit dem Saccharomyces neoformans, als dem einzigen Blastomyceten, der sich unter den vielen, welche ich aus dem umgebenden Medium isolirte, als pathogen erwiesen hatte. Weitere Versuche, pathogene Saccharomyceten aus den bösartigen Geschwülsten des Menschen zu isoliren, habe ich nicht gemacht, weil es mir einerseits an einer grösseren Zahl von Geschwülsten mangelte, wie man sie ja zu derlei Untersuchungen nöthig hat, und weil ich mich andererseits davon überzeugt hatte, dass die Isolation des Parasiten aus Geschwülsten älteren Datums keine leichte Sache ist. Nur aus bösartigen Geschwülsten mit rapidem oder acutem Verlaufe, wie Plimmer es nennt, und bei reichlichem Befunde an Parasiten hielt ich die Cultur des Parasiten für leicht und sicher, aber derartige Fälle sind nicht häufig und es war daher schwierig, dass solche auch nur in sehr kleiner Anzahl zu meiner Disposition gelangten. Diese Gründe waren es vornehmlich, welche mich zwangen, anstatt des directen den indirecten Weg weiter zu verfolgen, um so mehr, als ich durch meine ersten Impfversuche mit den reinen Culturen des Saccharomyces neoformans die Ueberzeugung gewonnen hatte, dass derselbe eine hohe pathogene Bedeutung hat. Und das, was ich von Anfang an angenommen hatte, wurde reichlich bestätigt durch die Impfungen, welche ich mit diesem Saccharomyceten bei den Hunden angestellt hatte.

Heutzutage stehe ich mit meiner Behauptung, dass die Blastomyceten für die Genese der bösartigen Geschwülste von Bedeutung sind, nicht mehr allein. Andere vertrauenswürdige und in der Wissenschaft durch hervorragende Arbeiten bekannte Forscher haben das bestätigt, was ich in meinen früheren Arbeiten behauptet hatte, indem sie durch reine Culturen von Blastomyceten, welche von bösartigen Geschwülsten des Menschen herstammten, epitheliale und bindegewebige Neubildungen bei den Versuchsthieren erzeugten.

Es sind besonders die Arbeiten von Plimmer und Leopold, welche ich hier vor allen anderen eingehend besprechen möchte, weil beide Arbeiten von Forschern herrühren, welche in Bezug auf den vorliegenden Gegenstand äusserst competent sind. Plimmer hat schon vor mehreren Jahren zusammen mit Ruffer sich mit den Parasiten befasst, welche in einigen bösartigen Geschwülsten vorkommen und für Coccidien gehalten wurden. Leopold hat schon seit Jahren der parasitären Natur der Geschwülste seine Aufmerksamkeit zugewendet und seinen Assistenten.

Dr. Rosenthal, dazu veranlasst, Untersuchungen über die Structur des Krebsgewebes und die zelligen, dort vorkommenden Einschlüsse anzustellen. Diese ihre Arbeiten haben die genannten Forscher veröffentlicht nach einem Studium von mehreren Jahren, nach Benutzung einer ausserordentlich grossen Anzahl von menschlichen Geschwülsten und nach Anstellung zahlreicher Versuche mit Thieren. Es lässt sich auch nur mit Hülfe einer grossen Anzahl von Geschwülsten und vieler Thierversuche zu einem Schlusse bezüglich der schwierigen Frage nach der Aetiologie der bösartigen Geschwülste gelangen. Es machen sich daher lächerlich und rufen zu gleicher Zeit Mitleid hervor alle jene jungen Leute, welche noch ganz neu in wissenschaftlichen Untersuchungen, auf eine ganz geringfügige Zahl von Geschwülsten hin und auf Grund nur ganz weniger Thierversuche, sich haben schlecht berathen lassen, die Resultate ihrer Untersuchungen zu publiciren, mögen sie nun für oder gegen die auf der pathogenen Wirkung der Blastomyceten gegründete parasitäre Theorie von den bösartigen Geschwülsten des Menschen sprechen. Alle derlei Arbeiten richten sich selbst und beweisen nichts anderes, als dass diejenigen, welche die Veröffentlichung derselben gestattet haben, wenig ernst zu nehmen sind.

Die Arbeit von Plimmer[1] ist im April 1899 erschienen. Er nimmt sehr eingehend auf alle meine Untersuchungen betreffs der vorliegenden Frage Bezug und vertheidigt mich gegen die Kritik einiger Forscher und vornehmlich von Baumgarten, welcher die Resultate meiner Arbeiten gar nicht berücksichtigt und nichts weniger als die Behauptung aufstellt, dass es überhaupt keine pathogenen Blastomyceten giebt. Plimmer schreibt: „I do not see any reason to doubt any of Sanfelice's statements; and I think that his work is of the greatest importance, and that at any rate, he deserves great credit for removing the study of the aetiology of cancer from the histological to the experimental region of work."

Plimmer hat 1278 Fälle von Krebs untersucht und in 1130 Fällen davon Parasiten gefunden. Die freien oder endocellulären Parasiten wurden in den activen und nicht in den degenerirten Zellen gefunden. Die Analyse der vom Verfasser untersuchten Fälle genügt, um eine beständige Beziehung dieser Körper zum Krebs nachzuweisen. Die Parasiten wurden nicht in allen Fällen in gleicher Anzahl gefunden. In manchen Fällen waren sie zahlreich, und besonders in denjenigen mit rapidem Verlaufe, welche der Verfasser mit Recht „acute" nennt, wurden sie in ungeheuerer Zahl angetroffen. Solche Fälle sind aber selten, nur neun derartige kamen unter der genannten Zahl vor. In ihnen waren selten Zellen zu finden, welche nicht einen oder mehrere Parasiten enthielten.

[1] Plimmer, On the aetiology or histology of cancer with special reference to recent work on the subject. *The Practitioner.* 1899.

Wenn der Leser sich die grosse Zahl der von Plimmer untersuchten Fälle vergegenwärtigt, so wird er sich selbst ausmalen können, welchen Eindruck die Arbeiten jener unerfahrenen Jünglinge machen, welche nach einer Untersuchung von 10 oder auch 20 Fällen von Krebs mit grosser Leichtfertigkeit den Schluss ziehen, dass es überhaupt keine Krebsparasiten giebt, und dass die angetroffenen und als Parasiten gedeuteten Gebilde nichts anderes sind als Producte einer hyalinen, colloiden oder schleimigen Degeneration.

Nach Plimmer hängt das Auftreten der Geschwülste mit rapidem Verlaufe ab von einer verringerten Widerstandsfähigkeit des Organismus oder von der Erhöhung der Virulenz des Mikroorganismus, oder auch von beiden Bedingungen zusammen.

Trotz Anwendung derselben Fixirungs- und Färbemittel, welche bei dem Krebse benutzt wurden, auf andere pathologische Gewebe, als Gummigeschwulst, Tuberkeln u. s. w., gelang es dem Verfasser nicht, dort Gebilde anzutreffen, welche sich mit den beim Krebs gefundenen Parasiten hätten vergleichen lassen.

„The presence of these bodies“ schliesst der Verfasser, „therefore, constantly in cancer, and their constant absence in other diseased conditions of the cell, is a very point in the question before us.“

Auch Plimmer hat, wie ich, vergeblich versucht, durch Einimpfung von Stückchen menschlichen Krebses in verschiedene Körpertheile bei Thieren den Krebs hervorzubringen.

In einem Falle von Krebs mit rapidem Verlaufe, in welchem die mikroskopische Untersuchung sehr zahlreiche Parasiten erkennen liess, glückte es Plimmer, den Blastomyceten in reiner Cultur zu erhalten. Der Nährboden, mit Hülfe dessen der Mikroorganismus isolirt wurde, bestand aus einem Infus des Krebses, welcher ebenso hergestellt wurde, wie Fleischinfus, und dem nach der Neutralisation 2 procent. Glycose und 1 procent. Weinsteinsäure zugesetzt wurde. In diese Culturflüssigkeit wurden noch Stücke der Geschwulst hineingethan und, um ein anaërobisches Medium zu haben, die Luft durch Wasserstoff ersetzt. Bei dieser Methode wurde die Virulenz des Mikroorganismus auf lange Zeit beständig erhalten.

Die Cultur dieses Blastomyceten hatte Plimmer die Güte mir zuzusenden, und ich konnte feststellen, dass es sich darin um einen typischen Blastomyceten handelte, welcher, wie weiter unten eingehender erörtert werden soll, sich in Bezug auf seine culturellen und morphologischen Eigenschaften in keiner Weise von dem Saccharomyces neoformans unterscheidet. Nachdem ich dies festgestellt habe, kann ich mir nicht erklären, warum Plimmer im Anfange seiner Arbeit bei der Feststellung der Natur des isolirten Parasiten so reservirt ist. Er scheint sich diese

Reserve auferlegt zu haben aus einer nach meiner Ansicht falsch angebrachten Rücksicht gegen Metschnikoff, welcher dadurch, dass er die Parasiten des Krebses Coccidien taufte, alle meine ernsten und gewissenhaften Vorgänger in die Irre geführt hat.

Plimmer's Blastomycet entwickelt sich in den Nährflüssigkeiten, ohne ein Häutchen an der Oberfläche zu bilden, in der Gelatine, ohne sie zu verflüssigen. Auf der Oberfläche von Kartoffeln bildet er einen Belag von brauner Farbe. Auf der Oberfläche von Glycerinagar entwickelt er sich ebenfalls.

Unter dem Mikroskope betrachtet, erscheint der Parasit rund und pflanzt sich beständig durch Knospung fort, genau in derselben Weise, wie innerhalb des Organismus.

Die Resultate der Experimente von Plimmer zerfallen in drei Gruppen, nämlich: 1. in die negativen Resultate, 2. in diejenigen, bei denen der Tod der Thiere ohne pathologische Veränderungen der Organe selbst eintrat, 3. in die Fälle, bei denen die Thiere starben mit Neubildungen endothelialen Ursprunges.

Was Verfasser über die Meerschweinchen berichtet, welche mit einer reinen Cultur des Saccharomyceten in den Unterleib geimpft wurden, stimmt vollkommen überein mit den Erscheinungen, welche der Saccharomyces neoformans bei Meerschweinchen nach Einimpfung in den Unterleib hervorruft.

Plimmer hat auch eine Reihe von Einimpfungen in das Cornealepithel von Kaninchen vorgenommen und beschreibt die Resultate davon in folgender Weise: „in these (Kaninchen) after from three to five days, considerable proliferation of the corneal epithelium was found, together with the organismus in the cells. This proliferation showed itself not only on the surface, but also in the fibrous layers of the corneal tissue: masses of enlarged epithelial cells extendend into, and separated, the fibrous layers, spreading for some distance below and at the sides of the point of inoculation. A control experiment, made with only a sterile lancet, showed no such proliferation, and the wound was nearly healed in five days. These animals have been killed at five days at the latest, so that the final effect is unknown; but, even after these few days, there is a very considerable and remarkable epithelial proliferation, together with the presence of the organismus in the cells.“

Von Interesse sind folgende Schlüsse von Plimmer:

1. „That in cancers there are certain intracellular bodies which are neither parts of the cell structure, nor any known degenerative change, and which are only found in cancer; and that they are only found at

the periphery of the growing parts of a cancer, and not in the degenerated parts and that these bodies have distinctive microchemical reactions."

2. „That there are certain cancers, which occur rarely, in which these bodies are present in enormous numbers."

3. „That by the use of appropriate means these bodies can be isolated and cultivated outside the body."

4. „That these cultures, when introduced into certain animals, can cause death, with the production of tumors, so for of endothelial origin (with the one exception of the cornea, the epithelium of which, when inoculated with these organisms, proliferates considerably, both on the surface and deeply in various directions between the fibrous layers of the cornea); and that pure cultures can be made from this tumours which, if inoculated into suitable animals, will produce again similar growths."

Wie wichtig diese Schlussfolgerungen sind, wird Niemandem entgehen. Derselbe Blastomycet, welcher beim Menschen einer bösartigen Geschwulst epithelialer Natur die Entstehung gegeben hat, rief nach der Einimpfung bei Meerschweinchen endotheliale Neubildungen hervor. Dieselbe Erscheinung hatte ich bei dem Saccharomyces neoformans beobachtet, welcher bei Hunden entweder epitheliale oder bindegewebige Neubildungen hervorbringen kann. Sicherlich kann man, wie ich bereits in meinen früheren Arbeiten ausgesprochen habe, nicht erwarten, bei Meerschweinchen, welche für die Infection mit Blastomyceten sehr empfängliche Thiere sind, mit einem aus menschlichen Krebsen oder Sarkomen isolirten Blastomyceten ebenfalls einen Krebs oder ein Sarkom hervorzubringen. Man bekommt bei den Meerschweinchen eine diffuse Infection mit knotigen Neubildungen in den verschiedenen Organen, Neubildungen, welche sehr reich an Parasiten sind und nur eine spärliche Reaction von Seiten der Zellelemente aufweisen. Es ist dies die Infection des Meerschweinchens, welche dieses erleidet, wenn es mit pathogenen von bösartigen Geschwülsten des Menschen isolirten Blastomyceten geimpft wird, und wir müssen sie als äquivalent mit der Krebs- oder Sarcomainfection, wie sie beim Menschen beobachtet wird, ansehen, genau in derselben Weise, wie wir die Sputum-Septicämie des Kaninchens als Aequivalent der Pneumonie des Menschen betrachten. Die Erzeugung eines pathologischen Processes, ähnlich, wie wir ihn beim Menschen beobachten, ist eben nur möglich bei Thieren, welche überhaupt dazu im Stande sind, bösartige Geschwülste zu bekommen, die nach Structur und Verlauf denen des Menschen ähnlich sind.

Aus diesem Grunde werde ich niemals aufhören, alle diejenigen Forscher, welche pathogene Blastomyceten aus bösartigen Geschwülsten des Menschen isoliren, darauf hinzuweisen, dass sie zahlreiche Impfungen

bei Hunden vornehmen und dabei auch direct in das Cornealepithel einimpfen, wie ich es in der letzten Zeit, nach dem Vorbilde von Plimmer, in ausgedehntem Maasse gethan habe, und womit ich, wie wir bald sehen werden, ausgezeichnete Resultate erzielte.

Nicht minder wichtig als die Arbeit von Plimmer ist diejenige von Leopold.[1]

Als Untersuchungsmaterial dienten ihm mehrere Hundert Krebse, besonders vom Uterus, aus den Ovarien, den Tuben, von der Vagina, den äusseren Genitalorganen, den Brüsten, vom Peritoneum, vom Omentum und anderen Organen. Ausgeschlossen waren vereiterte Carcinome. Nachdem die Geschwulst mit allen Vorsichtsmaassregeln der Antisepsis entnommen war, wurde sie unter dem Mikroskope in sterilisirten Flüssigkeiten und unter Anwendung lediglich sterilisirter Instrumente untersucht, und zwar bei einer Temperatur, welche sich durch einen vom Verfasser besonders construirten Apparate genau regeln liess. Das Untersuchungsmaterial wurde niemals von der Oberfläche, sondern stets aus tieferen Schichten oder aus der Mitte junger Knötchen entnommen.

Besonderes Gewicht wurde auf die mikroskopische Untersuchung (und dies ist ganz neu und wirklich geistreich an der Arbeit) sehr kleiner Stückchen jungen Krebsgewebes im hängenden Tropfen bei einer Temperatur von 37° C. gelegt, um zu sehen, welche Veränderungen jene als Parasiten angesprochenen Gebilde nach Wochen und Monaten zeigten. Es konnten auf diese Weise kleine Gewebsstückchen 200 Tage lang in dem Gesichtsfelde des Mikroskopes, auf eine passende Temperatur erwärmt, beobachtet werden, ohne dass eine Spur der gewöhnlichen Mikroorganismen der Fäulniss darin gefunden wurde. Zur Cultur wurden jene Stückchen benutzt, welche sich im hängenden Tropfen von Nährflüssigkeiten als frei von gewöhnlichen Bacillen und Kokken erwiesen hatten. Als Nährmittel dienten sterilisirte Bouillon, sterilisirtes Blutserum, Lösungen von Traubenzucker, neutrale und saure Gelatine u. s. w.

Leopold beschränkte sich aber nicht auf die mikroskopische Untersuchung, sondern nahm auch Impfungen mit Krebsgewebe bei Versuchsthieren, wie Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen vor.

Leopold spricht, wie ich es auch in meinen früheren Arbeiten gethan habe, sich gleichfalls scharf gegen alle jene Forscher aus, welche sich gegen die parasitäre Theorie der Geschwülste erhoben haben, ohne andere als mikroskopische Untersuchungen angestellt zu haben. Es lassen sich nach ihm überhaupt keine Schlüsse ziehen, ohne dass man zahlreiche

[1] Leopold, Untersuchungen zur Aetiologie des Carcinoms und über die pathogenen Blastomyceten. *Archiv für Gynäkologie.* Bd. LXI.

Experimente mit dem frischen Gewebe und mit reinen aus ihm erhaltenen Culturen anstellt.

Bei eingehender Beobachtung frischer Präparate unter dem Mikroskope hat Verf. gesehen, dass sich die als Parasiten angesehenen Gebilde vermehrten, wodurch also jeder Verdacht, dass es sich um degenerirende Zellenelemente handele, beseitigt wird. Diese neue und wichtige Beobachtung wird wohl sehr dazu beitragen, dass sich die Zahl der Skeptiker vermindert.

Von 20 Carcinomen, mit denen Leopold Culturversuche machte, gelang es ihm in vier Fällen, reine Culturen von Blastomyceten zu erhalten. Es waren dies folgende:

1. Carcinom des Eierstockes. Die parasitären Gebilde wurden in dem Gesichtsfelde des Mikroskopes angebracht und zeigten nach einiger Zeit Vermehrung durch Knospung. Von diesem Tropfen wurden drei Tuben mit neutraler Gelatine durch Streichen geimpft, und es wurde damit ein weisser, aus Fäden und runden, doppelt umgrenzten, vollkommen den Blastomyceten ähnlichen Elementen gebildeter Belag erhalten. Der isolirte Blastomycet verflüssigte die Gelatine nicht.

2. Carcinom beider Eierstöcke. Unter Anwendung derselben Technik, wie im ersten Falle, wurde an der Oberfläche der Gelatine die Entwickelung eines Blastomyceten in Form eines weissen Belages erhalten.

3. Carcinomatöse Knötchen in der rechten Brust und carcinomatöse Infiltration der Achseldrüsen. Bei Anwendung der gleichen Technik bildete sich ein weisser Belag an der Oberfläche der Gelatine. Der Belag bestand aus einem Blastomyceten.

4. Carcinom der Portio vaginalis uteri. Auch hier ergab sich eine reine Cultur eines Blastomyceten.

Mit der Einimpfung von carcinomatösem Gewebe bei Thieren hat Leopold bei vier Versuchen zwei positive Resultate erhalten. Im ersten Falle fand er in der Bauchhöhle der Ratte eine Geschwulst sarcomatöser Natur (Sarcoma medullare) vor, während die Geschwulst, von der aus die Einimpfung stattfand, krebsartiger Natur war. In der gefundenen Geschwulst waren viel Blastomyceten zu sehen. Im zweiten Falle impfte er einem Kaninchen kleine Theile eines Uteruskrebses ein. Es entstand eine Geschwulst in dem oberen Theile der Bauchhöhle und blieb dort einige Monate lang stationär. Im vierten Jahre nach der Operation fing das Thier an abzumagern, während die Geschwulst an Grösse zunahm. Nach 4 Jahren und 5 Monaten starb das Thier. Die Geschwulst enthielt Detritus in einer dicken Kapsel. Von dem eingepflanzten Stück des Krebsgewebes war nicht die Spur vorhanden. Die Leber war bestreut mit graulichen Knötchen, und auch die Lungen zeigten Knötchen epithelialer

Natur von verschiedener Grösse. In diesen Knötchen wurden Blastomyceten beobachtet.

Reine Culturen des vom zweiten Falle (Ovarialcarcinom) isolirten Blastomyceten wurden Ratten eingeimpft, und Leopold erhielt damit Geschwülste von einer Structur, wie sie bei den Sarkomen mit Riesenzellen sich findet. Nach dem Verfasser handelt es sich hier nicht um ein Granulationsgewebe oder eine Geschwulst, welche lediglich von Blastomyceten gebildet wird, sondern um wahre bindegewebige Geschwülste, um multiple sarkomatöse Knötchen der Bauchhöhle, entstanden in Folge von Impfung mit einem in reiner Cultur aus einem menschlichen Krebse erhaltenen Blastomyceten.

Am Ende seiner Arbeit drückt sich Leopold folgendermaassen aus:

„Sonach ist bis jetzt folgende Versuchskette gebildet worden:

1. Im frischen Ovarialcarcinom der Frau Die (3. XII. 1898) fanden sich Blastomyceten.

2. Aus diesem frischen Carcinomgewebe liessen sich die Blastomyceten in Reincultur gewinnen.

3. Diese Reincultur, in den Hoden einer Ratte injicirt, bewirkte bei der letzteren eine grosse Zahl von Peritonealknoten, welche zum Tode der Ratte führten und im frischen wie im gehärteten Gewebe eine Unmenge von Blastomyceten aufwiesen.

4. Aus diesen frischen Knoten liessen sich die Blastomyceten wiederum in Reincultur züchten.

Sollte es gelingen, mit der Uebertragung dieser letzteren Reincultur auf Ratten bei diesen auch wiederum Neubildungen zu erzielen, welche so geartet sind, dass sie den Tod der Trägerinnen herbeiführen, dann ist der Ring geschlossen und ein Zweifel darüber wohl nicht mehr zulässig, dass Blastomyceten im Stande sind, maligne Neubildungen hervorzurufen."

So haben also die beiden Arbeiten von Plimmer und Leopold, beides competente und vertrauenswürdige Forscher, meine Untersuchungen über die Bedeutung der Blastomyceten für die Entstehung der bösartigen Geschwülste bestätigt und ergänzt.

Für den Fall, dass man über eine grosse Anzahl von Geschwülsten verfügt, eine conditio sine qua non für das Gelingen der Arbeit, so wissen wir, welche Technik wir anwenden müssen, um die Parasiten zu isoliren.

Wir wollen hoffen, dass mit der Zunahme von positiven Untersuchungen über diesen Gegenstand endlich einmal der systematische Skepticismus, welcher mehr auf vorgefassten Meinungen und Vorurtheilen einer Schule, als auf wirklichen Thatsachen beruht, aufhört.

Es scheint mir hier am Platze, darauf hinzuweisen, was neuerdings Czerny[1], der berühmte Kliniker Heidelbergs, ausgesprochen hat. Er sagt: „Obgleich es ja schwer sein mag, vom klinischen Standpunkte aus neue Beweise für die parasitäre Theorie beizubringen, halte ich es doch für wünschenswerth, die Gründe zusammenzufassen, welche mich veranlassen, an dieser Theorie vorläufig festzuhalten, wenn auch alle bisher beschriebenen Parasiten unter dem kritischen Blicke der Skeptiker sich als „degenerirte Kerne, degenerirte Kerntheilungsfiguren . . . , Schleim, Colloid, Hyalin oder in Zellen aufgenommene Leukocyten und deren Zerfallsproducte herausstellen sollten. Zunächst hat die parasitäre Theorie eine grosse Zahl bedeutender Forscher zu immer neuen Untersuchungen angeregt, und wenn auch die Resultate der allerstrengsten Kritik nicht Stand halten, so lassen sich dieselben doch auch nicht mit einem, wenn auch durch lange Studien begründeten Federstrich beseitigen, wie es Ziegler versucht hat."

Eine weitere Bestätigung bringt die Arbeit von Bra[2], welcher aus einer grossen Zahl von Neoplasmen, Ovarialcarcinomen, Zungenepitheliomen, Brustcarcinomen, Sarkomen des Kiefers u. s. w. einen Blastomyceten isolirt hat, welchen er richtiger Weise in die Familie der Ascomyceten einreiht.

Die Methoden, welche befolgt wurden, um Culturen zu erhalten, waren die Zerstückelung des Krebsgewebes und der Aderlass. Als Nährboden verwendete Bra Bouillon vom Euter einer Kuh, bisweilen mit Zusatz von 1 Procent Glycose. Von dem Krebsgewebe waren die Culturen leichter zu erhalten als aus dem Blute.

Der Parasit erscheint in der Gestalt von Kugeln oder cylindrischen Zellen. Die Culturen des Parasiten, besonders auf festen Nährböden, nehmen mit dem Verlaufe der Zeit eine rosige Farbe an. Innerhalb der Gewebe ist der Parasit ebenfalls rundlich oder hat die Gestalt mehr oder weniger regelmässig cylindrischer Zellen.

Bra bestätigt das, was ich in meinen früheren Arbeiten ausgesprochen habe, nämlich, dass die Parasiten innerhalb der Gewebe ähnlich sind jenen Gebilden, welche als Coccidien oder Fuchsinkörperchen beschrieben wurden.

Wurden reine Culturen des Parasiten Kaninchen in die Venen eingeimpft, so führten sie den Tod derselben am 4. oder 5. Tage herbei, und bei der Section zeigten die Thiere das Herz mit kleinen mykotischen Knötchen bestreut, die Nieren congestionirt und bedeckt mit kleinen

---

[1] Czerny, Warum dürfen wir die parasitäre Theorie für die bösartigen Geschwülste nicht aufgeben? *Beiträge zur klin. Chirurgie.* Bd. XXV.

[2] Bra, Le champignon parasite du cancer. *La Presse Médical.* Février 1899.

braunen Flecken, die Leber gekörnt. Wurde die Cultur in das Unterhautbindegewebe oder in die Milchdrüsen eingeimpft, so entstand eine faserig-sarkomatöse Geschwulst. Es kam auch bisweilen vor, dass das Thier an Marasmus starb, ohne pathologische Veränderungen aufzuweisen.

Wurde die Cultur Hunden in die Milchdrüsen eingeimpft, so entstand eine Schwellung, welche sich auflösen, aber auch im Laufe von 6 Monaten die Grösse einer Nuss erreichen konnte. Diese Geschwulst konnte die Structur eines Fibrosarkoms oder diejenige eines typischen Carcinoms haben. Diejenigen Hunde, welche ohne localen Erfolg geimpft wurden, konnten nach Verlauf einiger Monate Geschwülste an den Eingeweiden, mit Vorliebe am Darme, zeigen.

Bra kam zu folgenden Schlüssen:

1. En injectant à des animaux les cultures d'un champignon provenant de carcinomes humains et cultivé par nous à l'état de pureté, nous avons créé des tumeurs ayant indifférement la structure typique du fibrosarcome et du carcinome.

2. Les ensemencements de ces tumeurs expérimentales donnent régulièrement, comme ceux des tumeurs humaines, des cultures du parasite.

Auch Casagrandi[1] hat neuerdings aus einem kleinzelligen Sarkome beim Menschen einen Blastomyceten isolirt, welchem er den Namen Saccharomyces infiltrans beilegte. Einimpfungen reiner Culturen bei Thieren führte zur Bildung von Knötchen mit Infiltrationen oder mit eiterähnlichem Inhalte. Der Verfasser verspricht eine ausführliche Abhandlung über die pathogenen Eigenschaften dieses Mikroorganismus.

Zuletzt möchte ich noch auf Sawtchenko[2], einen sehr competenten Beobachter, hinweisen, welcher in den vergangenen Jahren die als Coccidien angesehenen Parasitenformen eingehend studirt hat und auch neuerdings wieder auf denselben Gegenstand zurückgekommen ist. Er hat die Parasiten untersucht, welche in den Endotheliomen vorkommen, und hat sich überzeugt, dass die als Coccidien beschriebenen Formen vielmehr zu den Blastomyceten gehören. Verfasser schliesst seine Arbeit folgendermaassen: „Cette hypothèse que les parasites des tumeurs se rapportent aux lévures, énoncée par Sanfelice et confirmée par nos recherches morphologiques actuelles, peut être très féconde dans ses suites, et on peut être sûr que les recherches pour obtenir des cultures des blastomycètes specifiques, surtout dans les endothéliomes, donneront, tôt ou tard, un résultat positif."

---

[1] Casagrandi, Ricerche sull' azione patogena dei blastomiceti. *Annali d'Igiene Sperimentale.* 1899. Vol. IX.

[2] Sawtchenko, Les sporozoaires des tumeurs malignes et les blastomycètes pathogènes. *Archives Russes des Sciences Biologiques.* 1898.

Von denjenigen Arbeiten, welche sich gegen die Bedeutung der Blastomyceten für die Entstehung der bösartigen Geschwülste beim Menschen auflehnen, führe ich nur einige an, weil sie sich im Allgemeinen ähnlich sind. Wir haben da solche, welche sich nur auf mikroskopische Untersuchungen stützen und andere, die auch über Experimente verfügen. In den ersten fährt man immer weiter fort zu behaupten, dass die als Blastomyceten beschriebenen Gebilde nichts weiter sind, als zellige Degenerationsproducte. In den Arbeiten der zweiten Kategorie wird auf sehr wenig Experimente hin, die in wenigen Monaten angestellt wurden, die Behauptung aufgestellt, dass die Blastomyceten nicht im Stande sind, bösartige Geschwülste hervorzurufen. Eine Arbeit, welche in Anbetracht der Ernsthaftigkeit der Untersuchungen, wegen der grossen Zahl der untersuchten Geschwülste, mit den oben besprochenen Arbeiten von Plimmer und Leopold einen Vergleich aushalten könnte, ist bisher noch nicht erschienen.

Eine von den gegnerischen, nur auf mikroskopische Untersuchungen gegründete Arbeit ist diejenige von Sternberg.[1] Zu Grunde lag derselben ein Adenocarcinom des Ovariums mit Metastasen in der Leber, den Nieren, den Lymphdrüsen und Knochen. Besonders in der Metastase der Leber befanden sich zahlreiche Zelleinschlüsse. Ferner traf Sternberg zahlreiche Zelleinschlüsse bei einem Brustkrebs und einem primären Carcinom der Leber. Nach ihm sind alle diese als Parasiten beschriebenen Einschlüsse entweder Producte einer hyalinen, colloiden und schleimigen Degeneration oder auch Reste von Leukocyten oder rothen Blutkörperchen (!). Verfasser hat auch einige Präparate des Dr. Grassberger untersucht, welcher einem Meerschweincheu von mir an Kral gesendete pathogene Blastomyceten eingeimpft hatte. Nachdem er das Aussehen der Blastomyceten in den Schnitten durch die Geschwulst des Unterhautbindegewebes, welche durch die Einimpfung einer reinen Cultur des Parasiten entstanden war, beschrieben hat, sagt er: „Es ist nicht zu leugnen, dass einzelne dieser Gebilde an verschiedene der früher in den Tumoren beschriebenen Zelleinschlüsse erinnern und vielleicht auch thatsächlich mit diesen verwechselt werden können.“

Sonderbar ist es, wenn Verfasser aus dem Resultate mit dem einzigen mit einem Blastomyceten, welcher nicht der Saccharomyces neoformans war, geimpften Meerschweinchen schliesst: „Wir möchten auch darauf noch hinweisen, dass die Sanfelice'schen Blastomyceten im Thierkörper keinen Tumor im engeren Sinne des Wortes hervorriefen, sondern

---

[1] Sternberg, Ueber die Zelleinschlüsse in Carcinomen und ihre Deutung als Blastomyceten. Ziegler's *Beiträge*. Bd. XXV.

nur die Veranlassung zur Entstehung eines entzündlichen, central zerfallenden Granulationsgewebes gaben, das auch nicht im Entferntesten an ein Carcinom oder Sarkom erinnert und nie und nimmer mit demselben in Parallele gestellt werden kann."

Wie ich mich schon in meinen früheren Arbeiten ausgesprochen habe, haben derartige Arbeiten von einer rein histologischen Richtung gar keinen Werth. Der Verfasser hat nicht ein einziges Experiment gemacht und spricht sich mit grosser Prätension gegen die Wichtigkeit der Blastomyceten für die Entstehung der bösartigen Geschwülste aus. Nun aber kann man, wenn man nicht den Weg des Experimentes einschlägt, nichts sehen, und daher auch keine Schlüsse ziehen. Es wäre besser gewesen, wenn Sternberg, anstatt seine Zeit mit unnützen und keinen Schluss erlaubenden Untersuchungen zu verlieren, gelernt hätte, eine lange Reihe von Experimenten mit vielen menschlichen Geschwülsten und mit vielen Thierimpfungen anzustellen.

Eine andere, die parasitäre Theorie der Geschwülste bekämpfende Arbeit ist die erst kürzlich erschienene von Petersen und Exner.[1] Es scheint bald so, als ob der einzige Beweggrund, welcher die Verfasser zur Veröffentlichung ihrer Arbeiten angespornt hat, nur der gewesen ist, bei einer actuellen Frage sich citirt zu sehen, denn etwas Neues sucht man vergeblich bei ihnen. Es wäre besser gewesen, wenn sie sich hätten entschliessen können, erst noch eine Reihe von Jahren zu arbeiten, ehe sie ihre Untersuchungen publicirten.

Diese Autoren geben an, dass sie mit den Saccharomyces neoformans, den sie sich von Kral in Prag verschafften, gearbeitet haben. Nun, ich habe an Kral diesen Saccharomyceten überhaupt nicht geschickt, sondern einen für Meerschweinchen pathogenen Blastomyceten, welcher von dem Saccharomyces neoformans gänzlich verschieden ist. Sie werden wohl denselben Blastomyceten gehabt haben, von dem Sternberg in seiner oben citirten Arbeit spricht. Sie haben auch mit dem Saccharomyces hominis von Busse gearbeitet. Die Impfungen wurden an Meerschweinchen und weissen Mäusen vorgenommen. Sie haben meine Resultate, dass die intraperitoneale Infection bedeutendere pathologische Veränderungen hervorruft, als die subcutane, bestätigt. Ebenso bestätigen sie die Thatsache, dass bei den Meerschweinchen eine starke Anhäufung von Blastomyceten und eine spärliche Reaction von Seiten des Gewebes stattfindet.

[1] Petersen und Exner, Ueber Hefepilze und Geschwulstbildung. *Beiträge zur klin. Chirurgie.* Bd. XXV.

Die Verfasser befinden sich aber in einem sehr schweren Irrthum, wenn sie glauben, dass sie bei Meerschweinchen und weissen Mäusen Krebs hervorbringen könnten. Hätten sie die über diesen Gegenstand veröffentlichten Arbeiten gelesen, dann würden sie gewusst haben, dass bis zur Zeit bei Meerschweinchen und weissen Mäusen durch Einimpfung pathogener Blastomyceten weder Krebse noch Sarkome erzeugt worden sind.

Die Schlussfolgerungen ihrer Arbeit sind folgende:

„1. Die ausserordentlich vielgestaltigen, als „parasitär" gedeuteten Zelleinschlüsse des Carcinoms lassen sich nur zum allerkleinsten Theile mit Formen aus der Entwickelungsreihe des Saccharomyces identificiren.

2. Die Reinzüchtung von Hefen aus echten malignen Tumoren ist bisher so selten gelungen, dass es sich bei den positiven Ergebnissen wohl um zufällige Verunreinigungen oder um rein saprophytische Formen gehandelt hat. Wir wollen hier nur kurz erwähnen, dass es auch uns in 22 Fällen von nicht ulcerirten Carcinomen und Sarkomen trotz verschiedenster Methoden und Nährböden nie gelungen ist, eine Hefecultur zu erzielen.

3. Diejenigen thierischen und menschlichen Erkrankungen, als deren Ursache Hefepilze mit voller Sicherheit oder mit hoher Wahrscheinlichkeit nachgewiesen wurden, haben entweder überhaupt nichts zu thun mit den malignen Tumoren (Hautgeschwüre, Endometritis, Rhinitis), oder sie haben mit diesen nur eine ganz oberflächliche Aehnlichkeit (z. B. Busse's Saccharomycose; Curti's Myxom). Dasselbe gilt von allen bisher experimentell durch Hefepilze producirten pathologischen Gebilden; dieselben gehören sämmtlich zur Gruppe der infectiösen Granulationsgeschwülste und nicht zu den echten Tumoren. Am ehesten besteht noch die Aussicht, dass einzelne Formen von malignen Symptomen als Saccharomyces-Infectionen sich erweisen."

Ich überlasse es dem Leser zu beurtheilen, ob Petersen und Exner solche Schlüsse, wie eben angegeben, ziehen durften, nachdem sie pathogene Blastomyceten Meerschweinchen und weissen Mäusen, also Thieren, welche nicht im Stande sind, Carcinome und Sarkome zu bekommen, eingeimpft hatten, und nachdem sie lediglich von 22 Geschwülsten die Culturen verwendet hatten.

Auf die anderen, der parasitären Theorie der bösartigen Geschwülste gegnerischen Arbeiten halte ich es nicht für nöthig, näher einzugehen. Sie sind im Wesentlichen ebenso ausgeführt, wie die bereits referirten.

II.

Ich habe Gelegenheit gehabt, vier pathogene Blastomyceten vergleichend zu studiren, und ich halte es daher für angezeigt, ihre morphologischen und culturellen Eigenschaften zu beschreiben, um ihre Identität festzustellen. Es waren folgende: 1. der Saccharomyces neoformans, der einzige pathogene unter den vielen aus gährenden Fruchtsäften isolirten Blastomyceten, den ich gefunden habe; 2. der Saccharomyces lithogenes, isolirt von mir aus den Lymphdrüsen eines Ochsen, welcher an einem primären Carcinom der Leber gestorben war; 3. ein pathogener Blastomycet, isolirt aus einem Adeno-Carcinom eines Ovariums; 4. der von Plimmer aus einem Brustkrebs isolirte pathogene Blastomycet.

Es ist sicher von Interesse, vier pathogene Blastomyceten gänzlich verschiedenen Ursprunges mit einander zu vergleichen. Derartige Untersuchungen können allen denjenigen Forschern nützlich werden, welche diese pathogenen Mikroorganismen in den bösartigen Geschwülsten und in dem umgebenden Medium aufsuchen.

Alle diese vier pathogenen Blastomyceten haben die Eigenschaft, die Gelatine nicht zu verflüssigen und sich gleichmässig gut, sowohl in neutraler oder leicht alkalischer Gelatine, als auch in leicht mit Weinsteinsäure angesäuerter zu entwickeln.

Auf Gelatineplatten unterscheiden sich die Colonieen an der Oberfläche etwas von den tiefer liegenden. Die ersteren sind rund, von der Grösse eines Stecknadelknopfes, von weisser Farbe und ein wenig über die Oberfläche des Nährbodens erhaben. Die tieferen Colonieen sind kleiner, kugelig oder scheibenförmig, gut umgrenzt, von gelblich-weisser Farbe. Auf Agarplatten haben die Colonieen dasselbe Aussehen.

Stichculturen in Gelatine entwickeln sich üppig an der Oberfläche und längs des Einstiches. An der Oberfläche bildet sich ein dicker, weisser, mehr oder minder ausgedehnter Belag, und längs des Einstiches entwickelt sich ein gelblich-weisser, aus einer Reihe kleiner, dicht benachbarter Colonieen zusammengesetzter Streifen.

Auf der Oberfläche von schief in den Röhren erstarrtem Agar entwickeln sich alle vier Blastomyceten als ein weisser, dichter, regelmässig umrandeter Belag.

Sehr charakteristisch ist die Cultur an der Oberfläche von Kartoffeln. Anfangs entsteht ein weissgefärbter, gut umrandeter, über die Oberfläche des Nährsubstrates erhabener Belag von trockenem Aussehen. In den folgenden Tagen (3, 4 oder 5 und mehr Tage nach der Vornahme der Impfung, je nach der Temperatur der Umgebung) wird die Farbe schmutzigweiss, und diese Verfärbung nimmt immer mehr zu, bis sie kastanien-

braun wird, wie der Belag, welchen der Vibrio der Cholera und der Rotzbacillus auf Kartoffeln bilden.

Wenn die Culturen in flüssigen Nährböden mit Zusatz von 1 Procent Glycose angesetzt werden, so tritt eine rapide Entwickelung ein, wobei mitunter an der Oberfläche der Flüssigkeit ein Häutchen gebildet und diese selbst leicht getrübt wird.

Macht man von diesen verschiedenen Nährsubstraten mit einfachem Wasser mikroskopische Präparate und betrachtet man diese bei starker Vergrösserung, so erscheinen die Parasiten rund oder schwach elliptisch. Einige haben ein homogenes Protoplasma, andere führen in diesem homogenen Protoplasma verschieden grosse, das Licht intensiv brechende Körnchen. An den jungen Elementen ist eine Membran nicht gut zu unterscheiden, während bei den erwachsenen Elementen eine doppelt begrenzte Membran sichtbar ist.

Bringt man etwas von der Nährflüssigkeit mit diesen Parasiten in einen Tropfen und verfolgt man die Vermehrung im Gesichtsfelde des Mikroskopes, so sieht man, dass diese durch Knospung stattfindet, ähnlich wie es innerhalb des Organismus der Fall ist. Es wölbt sich zunächst die Membran des betreffenden Elementes nach aussen, dann entsteht eine kleine Knospe, welche an Grösse zunimmt und sich endlich ablöst. Diese Ablösung erfolgt manchmal, wenn die Knospe noch ganz klein ist, während umgekehrt dieselbe auch erst dann stattfinden kann, wenn die Knospe die Grösse der Mutterzelle erreicht hat.

Soviel ich auch mit diesen pathogenen Blastomyceten Culturversuche in allerverschiedensten Nährsubstraten gemacht habe, so ist es mir dennoch niemals gelungen, eine Vermehrung durch endogene Sporen zu beobachten.

Stellt man von jungen Culturen Trockenpräparate her und färbt diese mit den gewöhnlichen alkoholisch-wässerigen Lösungen der Anilinfarben, so sieht man, dass der grösste Theil der Elemente sich intensiv und homogen färbt. Nur einige grössere Elemente lassen eine intensiv gefärbte, doppelt conturirte Membran und im Innern einen Unterschied zwischen einer intensiver und einer anderen weniger intensiv gefärbten Substanz erkennen.

Bei den Culturversuchen mit diesen pathogenen Blastomyceten habe ich niemals die Bildung von Hyphen beobachtet. Nur im Organismus der Meerschweinchen sieht man mitunter, wie von einer runden Parasitenform ein kurzer Faden entspringt. Solche Formen sind abgebildet auf der ersten Tafel meiner ersten Abhandlung[1] über die pathogene Wirkung der Blastomyceten.

---

[1] Sanfelice, Ueber die pathogene Wirkung der Blastomyceten. I. Abhandlung. *Diese Zeitschrift.* 1895. Bd. XXI.

Werden diese pathogenen Blastomyceten Meerschweinchen in den Unterleib eingeimpft, so liefern sie den gleichen anatomisch-pathologischen Befund. Ursprünglich gab der Saccharomyces lithogenes, wenn er Meerschweinchen in den Unterleib eingeimpft wurde, nicht die gleichen Befunde wie der Saccharomyces neoformans; nachdem er aber wiederholt seinen Weg durch Meerschweinchen genommen hatte, lieferte er doch auch den ganz gleichen Befund als dieser. Bemerken muss ich noch, dass sowohl der Saccharomyces neoformans, als der aus dem Adenocarcinom des Eierstockes isolirte pathogene Blastomycet und der von Plimmer gefundene die Eigenschaft, wenn auch in geringerem Grade, besitzen in den Geweben der Meerschweinchen, besonders in den Nieren, unter Bildung kalkiger Massen zu degeneriren.

Der Tod tritt bei den in den Unterleib geimpften Kaninchen nach 20 bis 30 Tagen ein. Im Bauche constatirt man dann eine Peritonitis, die man mit Recht eine neoplastische nennen kann. Die ganze Oberfläche des Peritoneums ist von einer milchigen Flüssigkeit bedeckt und an der Oberfläche derselben, besonders am seitlichen Peritoneum, sieht man verschieden grosse Knötchen. Das grosse Epiploon zeigt in seiner ganzen Ausdehnung zahlreiche Knötchen. Die Lymphdrüsen des Mesenteriums sind stark vergrössert. Verschieden grosse Knötchen trifft man auch in der Milz, in der Leber, in den Lungen und im Gehirn.

Alle diese vier pathogenen Blastomyceten, mögen sie nun gefärbt oder im ungefärbten Zustande betrachtet werden, stellen sich in den Geweben in gleicher Weise dar.

Interessant ist ferner die Thatsache, dass diese vier von mir studirten pathogenen Blastomyceten Hunde tödten, wenn sie ihnen in die Venen eingeimpft werden (jedoch nicht immer, wie wir weiter unten sehen werden), mit einem anatomisch-pathologischen Befunde, welcher verschieden ist von dem, welchen wir bei den Meerschweinchen beobachten, welche in Folge einer Impfung in den Unterleib gestorben sind. Bei den Meerschweinchen haben wir eine starke Vermehrung der Parasiten und eine schwache Reaction von Seiten des Gewebes, so dass wir sagen können, die Geschwülste werden hier mehr durch die Anhäufung der Parasiten als durch Neubildung vom Gewebe veranlasst. Bei den Hunden hingegen ist die Vermehrung der Parasiten spärlich, reich dagegen die Wucherung Seitens der Elemente des Bindegewebes.

Die Hunde starben nach 1, $1^1/_2$, 2 und mehr Monaten und zeigen pathologische Veränderungen neoplastischer Natur in den Nieren (am häufigsten), in der Milz, in der Leber, in den Lungen und im Gehirne. Mitunter gewahrt man auch locale Erscheinungen in den Augen. Dieser anatomisch-pathologische Befund ist vollkommen identisch mit demjenigen,

welcher in meiner 5. Abhandlung[1] über die Wirkung der pathogenen Blastomyceten vom Saccharomyces neoformans beschrieben wurde.

Die von mir isolirten pathogenen Blastomyceten haben sowohl in den jungen als auch in den alten Culturen stets dasselbe pathogene Vermögen bewahrt. Ich besitze Culturen auf Kartoffeln, welche bereits ein Alter von 2, 3 und 4 Jahren haben, und doch genügt es, die Oberfläche davon mit etwas sterilisirtem Wasser zu befeuchten und eine Uebertragung auf neue Substrate vorzunehmen, um stets zu sehen, dass sie gedeihen. Werden alte Culturen Meerschweinchen eingeimpft, so erweisen sie sich in ganz gleicher Weise pathogen als die jungen Culturen.

Ausserdem erweisen sich die Culturen der von mir isolirten Blastomyceten gleichmässig pathogen, gleichgültig, ob sie in der Luft oder bei Abwesenheit von Luft hergestellt wurden.

Im letzten Jahre habe ich nun auch mit dem mir gütigst von Plimmer übersendeten Blastomyceten Versuche angestellt, indem ich ihn bei Anwesenheit und Abwesenheit von Sauerstoff cultivirt habe, und ich konnte mich davon überzeugen, dass sowohl die einen als die anderen Culturen sich gleichmässig pathogen für die Versuchsthiere erwiesen.

Die Blastomyceten in den bei 37° ausgetrockneten Organen der in Folge von endovenöser Impfung gestorbenen Hunde widerstehen nicht so lange als die Culturen auf Kartoffeln. Wurden kleine Stückchen der Nieren von Hunden, welche in Folge von endovenöser Impfung mit pathogenen Blastomyceten gestorben waren, genommen, in sterilisirtem Wasser zerkleinert und dann in sterilisirten Glasröhren vor Licht geschützt 10 bis 11 Monate aufbewahrt, so führten die Emulsionen davon, wenn sie Hunden in die Vene injicirt wurden, nicht deren Tod herbei. Gelatineplatten, welche mit derselben Emulsion geimpft wurden, blieben stets steril. Man kann also sagen, dass nach Verlauf eines Jahres und vielleicht schon früher die pathogenen Blastomyceten in den Organen der in Folge endovenöser Impfung verendeten Thiere absterben. In den Culturen auf Kartoffeln dagegen halten sie, wie schon oben gesagt, vier und mehr Jahre aus.

III.

In diesem Capitel will ich über die Resultate berichten, welche ich bei einer Reihe von Impfungen mit pathogenen Blastomyceten in das Cornealepithel von Hunden erhalten habe. Ich stellte diese Versuche an,

[1] Sanfelice, Ueber die pathogene Wirkung der Blastomyceten. V. Abhandlung. *Diese Zeitschrift.* 1898. Bd. XXIX.

um die Wirkung zu verfolgen, welche diese Parasiten auf Epithelzellen im Stande waren auszuüben.

Die ersten Versuche dieser Art wurden von Plimmer gemacht, und ich habe oben mitgetheilt, was dieser in Bezug hierauf angiebt. Er hat wohl die Wucherung des Epithels beobachtet, aber keine eingehende Beschreibung davon gegeben, wie diese stattfindet, und über die Art und Weise, wie sich die Parasiten dabei verhalten. Ich nahm mir nun vor, eines Theils das Schicksal der Parasiten und anderen Theils die Epithelwucherung zu studiren.

Ich habe nun Versuche mit allen vier pathogenen Blastomyceten in meinem Besitze angestellt und kann mittheilen, dass sie alle dazu im Stande sind, wenn sie in das Cornealepithel eingeimpft werden, eine derartige Wucherung der Epithelzellen herbeizuführen, dass man in der That von einer Neubildung reden kann. Controlversuche, welche mit mechanischen, physikalischen und chemischen Mitteln angestellt wurden, ergaben niemals eine derartige Neubildung. Ausserdem habe ich auch noch zahlreiche Impfungen mit reinen Culturen nicht pathogener, aus gährenden Fruchtsäften isolirten Blastomyceten angestellt, aber niemals irgend eine Wucherung der Epithelzellen beobachtet.

Aus diesem Grunde hat die Impfung der Cornea mit Blastomyceten eine grosse Bedeutung für die Entscheidung der Frage, ob es sich um einen pathogenen Blastomyceten handelt oder nicht, ähnlich wie es zuerst Guarnieri für die Lymphe der Kuhpocken nachgewiesen hat.

Die Impfung der Cornea bei den Hunden nahm ich in folgender Weise vor. Die Augenlider wurden mit einer kleinen sterilisirten Lanzette aus einander gezogen, und dann wurden zahlreiche Kratzungen auf der Cornea angebracht. Mit einer Platinnadel wurde hierauf ein wenig einer meist von Kartoffeln genommenen Cultur darauf gebracht. Natürlich machte ich nur Gebrauch von den Fällen, wo nicht in Folge der Impfung an der Cornea auf die gewöhnlichen pathogenen Staphylokokken zurückführbare Complicationen eintraten.

Nach 10, 20 Tagen, 1, 2 und 3 Monaten wurde den Hunden die Cornea abgetragen. Sobald der Augapfel herausgenommen war, wurde derselbe sorgfältig wiederholt mit Wasser gewaschen, um jede Spur von Blut oder auf der Cornea abgelagertem Schmutze zu entfernen. Dann wurde die ganze Cornea abgeschnitten und entweder in Sublimat-Essigsäure (kaltgesättigte Lösung von Sublimat mit 1 Procent Essigsäure), oder in absolutem Alkohol oder in Müller'scher Flüssigkeit conservirt. Zum Färben benützte ich ohne Unterschied Jod-Hämatoxylin oder auch die Doppelfärbung.

Die Färbung mit Hämatoxylin in toto gab mir die besten Resultate. Die Parasiten können leicht erkannt werden, auch von einem wenig geübten Auge, weil sie eine ganz andere Färbung annehmen als die Elemente des Gewebes wegen ihrer metachromatischen Eigenschaft.

Eine Doppelfärbung erhält man, indem man zuerst mit Mayer'schem Paracarmin in toto und dann die Schnitte mit Gentianaviolett färbt, nach der in den früheren Arbeiten beschriebenen Methode.

Die Schnitte wurden theils senkrecht, theils tangential zur Oberfläche der Cornea ausgeführt.

Makroskopisch beobachtet man in den ersten Tagen nach der Vornahme der Impfung eine leichte Trübung der Cornea, welche in den folgenden Tagen stärker wird, so dass eine Verdickung von weisslicher Farbe wahrzunehmen ist. Diese Epithelverdickung ist nicht gleichmässig in ihrer ganzen Ausdehnung, sondern hier mehr, dort weniger ausgesprochen.

Einige Hunde, an deren Cornea ich die Impfung vorgenommen hatte, habe ich leben lassen. Die Epithelverdickung schwand jedoch nie, wenn sie auch immer begrenzt blieb und keine Störung des Allgemeinbefindens des Thieres verursachte.

Aus dem Studium der Schnitte konnte ich ersehen, dass in der ersten Zeit ein Theil der Parasiten in den Körper der Epithelzellen hineindringt, ein anderer Theil unter dasselbe eindringt und zum grössten Theile von den Leukocyten aufgenommen wird.

In einer späteren Zeit (nach 20 und mehr Tagen) tritt eine Verminderung der Zahl der Parasiten ein, und die Wucherung der Epithelzellen beginnt.

Höchst interessant ist das Studium der parasitären Gebilde im Innern der Epithelzellen. Man kann die Parasiten eintheilen in junge, mittlere und erwachsene oder alte, bereits in Degeneration begriffene. Alle haben die gemeinsame Eigenthümlichkeit, dass sie sich im Protoplasma der Zellen einen Hohlraum aushöhlen, so dass sie alle von einem hellen Hofe umgeben scheinen, der eben diesem Hohlraume entspricht.

Die jungen Formen (Taf. VII, Figg. 3 u. 9) (die Ausdrücke „junge", „mittlere" und „erwachsene" Formen beziehen sich nur auf die Grösse und nicht auf das Alter der Parasiten) sind kleiner und entsprechen den typischen Fuchsinkörpern Russell's. Sie sind entweder homogen und intensiv gefärbt oder lassen einen intensiv gefärbten mittleren und einen weniger intensiv gefärbten peripherischen Theil erkennen.

Die mittleren Formen (Taf. VII, Figg. 2, 4, 5, 7, 10) sind entweder homogen und intensiv gefärbt, wobei sie dann bisweilen eine hyaline Membran aussen um den intensiv gefärbten Theil zeigen, oder weisen eine Differenzirung in der chromatischen Substanz auf, derart, dass diese

entweder auf die Peripherie beschränkt ist, oder in Gestalt eines chromatischen Kernes in der Mitte liegt.

Die erwachsenen Formen (Taf. VII, Fig. 8) besitzen wenig chromatische Substanz, ja manchmal sogar gar keine, so dass sie dann wie ein hyaliner Kreis erscheinen. In diesem Falle ist von dem Parasiten nichts weiter übrig als die Membran, und der protoplasmatische, das Chromatin enthaltende Inhalt ist absorbirt worden.

Oft kann man in ein und derselben Epithelialzelle mehrere Parasiten sehen (multiple Infection bei Soudakewitch).

In dem Gewebe unterhalb des Epithels findet man in Zellen liegende und freie Parasiten, welche dieselben Structureigenthümlichkeiten besitzen, wie sie eben beschrieben wurden.

In einigen Epithelzellen der Cornea beobachtet man Leukocyten, welche sich jedoch leicht von den Parasiten unterscheiden lassen.

1. Nehmen die Kerne oder die Kernwerthe der in die Epithelzellen eingedrungenen Leukocyten auf den mit Hämatoxylin gefärbten Schnitten eine violette Farbe an, wie die Kerne der Epithelzellen, während die Parasiten kastanienbraun gefärbt werden.

2. Ist der helle Hof, welcher die Infiltrationselemente umgiebt, viel kleiner als derjenige um die Parasiten.

3. Haben die Parasiten die chromatische Substanz ganz anders vertheilt, als es bei den Kernen der Leukocyten der Fall ist. An den Epithelialzellen der Cornea ist, von der durch die Parasiten bewirkte Aushöhlung des Protoplasmas abgesehen, sonst weiter keine Veränderung zu bemerken.

Schon oben habe ich gesagt, dass in einem zweiten Zeitabschnitte, wann die Parasiten der Zahl nach abgenommen haben, die Wucherung des Epithels beginnt. Es tritt dann eine Störung in der Orientirung der Zellenelemente ein, in der Art, dass entweder Fortsätze gebildet werden, welche in das subepitheliale Gewebe eindringen und sich vergrössern, oder dass sich wahre Nester und Klumpen von Zellen bilden, wie man sie bei einigen Hautepitheliomen des Menschen wahrnimmt (Taf. VII, Fig. 1).

Es ist sehr leicht, sich von dieser epithelialen Neubildung zu überzeugen, sowohl an Schnitten senkrecht zur Oberfläche der Cornea, als an Tangentialschnitten, weil man die disorientirten zelligen Elemente leicht unterscheiden kann.

Bei dieser Wucherung des Epithels kann man viele atypische karyokinetische Figuren beobachten.

In Bezug auf das Verhältniss zwischen der Zahl der Parasiten und der Wucherung des Epithels bemerkt man hier genau dasselbe, was ich schon in früheren Arbeiten angegeben habe, nämlich dass mit der Zeit,

während welcher die Parasiten in dem Gewebe vorkommen, ihre Zahl abnimmt, so dass man schliesslich, wenn das Epithel stark gewuchert hat, nur noch eine spärliche Anzahl von ihnen antrifft. Diese Erscheinung bezüglich der Impfung der Cornea mit pathogenen Blastomyceten beobachtet man noch besser als bei den Meerschweinchen, bei Hunden und Katzen, welche in den Unterleib oder in die Venen geimpft wurden. Ueber die Natur der epithelialen Neubildungen, hervorgerufen durch Impfung der Cornea von Hunden mit pathogenen Blastomyceten, kann ich mich nach dieser ersten Reihe von Versuchen noch nicht aussprechen, hierzu ist noch eine grössere Zahl von Versuchen erforderlich.

In der ophthalmologischen Litteratur spricht man von einem Papillom und von einem Epitheliom der Cornea. Ein Fall von Papillom der Cornea des Menschen wurde beschrieben von Szohalski in der Sitzung der ophthalmologischen Gesellschaft zu Heidelberg am 4. September 1864. Ueber einen Fall von Epitheliom der Cornea des Menschen berichtet Stellwag von Carion, über ein anderes Steiner in der Nummer vom März 1896 des „Centralblattes für praktische Augenheilkunde", über ein weiteres Anbineau, und endlich noch in neuerer Zeit Parisotti. Wenn man die Beschreibung dieser Epitheliome der Cornea, welche bei dem Menschen beobachtet wurden, durchliest, so findet man genau dasselbe, was ich oben über die Neubildung in dem Cornealepithel der Hunde gesagt habe.

IV.

Die endovenösen Impfungen der Hunde mit den vier pathogenen Blastomyceten ergaben dieselben Resultate. Einige Thiere starben nach 1, $1^1/_2$, 2, 3 Monaten mit einem ähnlichen anatomisch-pathologischen Befunde, wie ich ihn in meiner fünften Abhandlung beschrieben habe. Andere wieder sterben in Folge ungeheurer Abmagerung, ähnlich wie ich oben angegeben habe, ohne anatomisch-pathologische Veränderungen aufzuweisen. Andere wieder magern einige Zeit nach Einimpfung der Cultur etwas ab, erholen sich aber wieder, ohne eine Störung zu zeigen. Diese letzten Hunde wurden nach mehreren Monaten getödtet, um zu sehen, ob sie etwa Geschwülste hätten, aber nur ein einziger von zehn zeigte eine Geschwulst in der Milz, von der weiter unten die Rede sein wird.

Diese verschiedenen Resultate, welche die endovenöse Einimpfung pathogener Blastomyceten bei Hunden ergiebt, sind leicht zu erklären.

Im ersten Falle, d. h. also wenn die Thiere nach der endovenösen Impfung in Folge bedeutender Cachexie und mit anatomisch-pathologischen Veränderungen sterben, sind die in den verschiedenen Organen localisirten

Parasiten theils am Leben geblieben und haben die histologischen Veränderungen hervorgerufen, zum Theil sind sie vom Organismus zerstört worden, welcher dadurch, dass er die Proteïne von ihnen aufnahm, eine Intoxication erlitt, welche in der Cachexie zum Ausdruck kam.

Im zweiten Falle, d. h. also wenn die Hunde nach der endovenösen Impfung in Folge von bedeutender Abmagerung sterben, sind sämmtliche Parasiten durch den Organismus zerstört worden, der nun durch die Aufnahme deren Proteïne eine Intoxication erfuhr.

Im dritten Falle, d. h. wenn die Thiere die Infection und Intoxication überwinden, handelt es sich entweder um hervorragend refractäre Individuen, oder die Parasiten sind in zu geringer Zahl eingeimpft worden. Hierauf werde ich zurückkommen bei Gelegenheit der Studien, welche ich jetzt begonnen habe über die Immunität und die Impfung gegen die pathogenen Blastomyceten, und die ich im nächsten Jahre vollenden werde.

Dass die pathogenen Blastomyceten Proteïne enthalten, welche im Stande sind, den Tod der Thiere mit bedeutender Abmagerung herbeizuführen, kann man leicht nachweisen, wenn man die Culturen durch Wärme abschwächt und sie dann subcutan Hunden einimpft. In diesem Falle sterben die Thiere in Folge ausserordentlicher Abmagerung, ohne irgend welche anatomisch-pathologische Veränderungen aufzuweisen.

Die endovenöse Einimpfung der pathogenen Blastomyceten bei Hunden kann Veranlassung geben zu einer diffusen Infection mit vielfacher Localisation der Parasiten, ferner einer Infection mit geringer Localisation der Parasiten, endlich zu einer Infection mit einer einzigen Localisation.

Die Neubildungen, welche bei Hunden in Folge endovenöser Impfung mit den Parasiten auftreten, mögen sie nun vielfache oder einzige sein, sind immer bindegewebiger Natur. Bei den Hunden, welche an diffuser Infection sterben, bemerkt man anatomisch-pathologische Veränderungen an den Nieren in Gestalt gelblich-weisser Knötchen in der Corticalsubstanz, in der Leber, in der Milz auch unter der Form von erbsengrossen Knötchen, welche ein wenig über die Oberfläche hervorragen, in den Lungen als Knötchen von der Grösse eines Hanfkornes auf der ganzen Oberfläche, im Herzen als ganz ähnliche Knötchen wie bei der Lunge, im Gehirn als Knötchen von verschiedener Grösse, besonders in der Corticalsubstanz, im Kleinhirn in ähnlicher Gestalt, im Rückenmark, in der Retina als Neubildungen von verschiedener Ausdehnung.

Die Thiere, welche in Folge dieser diffusen Infection sterben, zeigen, ausser der sehr bedeutenden Abmagerung, ein Schwanken beim Gehen, fallen oft auf eine Seite und verlieren das Sehvermögen, alles Störungen, welche mit den pathologischen Veränderungen im Nervensystem in Beziehung stehen.

Setzt man von allen den Organen, welche die genannten pathologischen Erscheinungen aufweisen, Culturen an, so erhält man mit diesen beständig positive Resultate.

Alle Neubildungen werden von Bindegewebszellen mit deutlich unterscheidbarem Zellkörper gebildet. Die an einander gelagerten Zellen bilden verschiedene, durch Bindegewebsfasern von einander getrennte Gruppen. In der Leber scheinen die Zellen, welche die Neubildungen ausmachen, endothelialen Ursprunges zu sein.

Die diffusen Infectionen, welche bei den Hunden in Folge der endovenösen Impfung mit den pathogenen Blastomyceten auftreten, sind also charakterisirt durch bindegewebige Neubildungen, welche denen entsprechen, die Busse beim Menschen beobachtet hat.

Busse befand sich gegenüber einem neuen Falle von einer Krankheit, welche durch einen neuen Parasiten, einen Saccharomyceten, hervorgerufen worden war. Da er ihn nach den allgemeinen Kenntnissen der pathologischen Anatomie deuten musste, deutete er ihn als einen Fall von Pyämie. Man darf aber nicht vergessen, dass Chirurgen und mit ihnen Busse die primäre pathologische Veränderung an der Tibia der Frau als Sarkom diagnosticirt hatten. Die zweite Deutung von Busse steht also im Widerspruch mit der ersten. Ich, für meinen Theil, halte daran fest, dass es sich um ein primäres Sarkom der Tibia mit darauffolgender Verbreitung auf die Organe handelte; die Gründe, welche mich zu dieser Auffassung bewegen, habe ich in meiner früheren Arbeit aus einander gesetzt.

Wenn man endovenöse Impfungen bei den Hunden vornimmt, so erhält man vielfache Localisationen der Parasiten und daher auch vielfache Neubildungen, nimmt man aber die Impfung in Organen vor, so können ganz ähnliche Fälle eintreten, wie der Fall von Busse war, nämlich die Bildung einer bindegewebigen Geschwulst am primären Ort der Impfung und darauf folgende Diffusion in die Organe.

Der einzige Unterschied liegt in dem rapiden Verlaufe, wenn die Injection in die Venen stattfand, dem gegenüber der Verlauf bei Impfung von Organen weniger rapid ist.

Einige von den Hunden, welche in Folge von endovenöser Impfung mit den pathogenen Blastomyceten starben, zeigten bei der Section keine diffusen anatomisch-pathologischen Veränderungen in allen Organen, sondern nur in den Nieren und manchmal auch in der Milz. Diese Befunde sind wohl von den oben beschriebenen zu unterscheiden. Die histologischen Veränderungen dieser beiden Organe sind völlig gleich denjenigen, welche sich bei den an diffuser Infection gestorbenen Hunden finden.

In meiner zuletzt veröffentlichten Arbeit über die pathogene Wirkung der Blastomyceten habe ich mich in Bezug auf die durch endovenöse Impfung mit dem Saccharomyces neoformans erhaltenen Resultate folgendermaassen ausgedrückt: „Wären die in die Vene mit dem Saccharomyces neoformans geimpften Hunde nicht nach 1 oder $1^1/_2$ Monat, sondern erst nach 8, 10 Monaten in Folge der Infection gestorben — und ich bin sicher, dass mir solche Fälle vorkommen werden —, so dürften wir ohne Zweifel auf Grund der bisher beobachteten Thatsachen annehmen, dass wir viel weiter ausgedehnte pathologische Veränderungen des Bindegewebes würden angetroffen haben, und dass wir die Parasiten nicht nur nicht cultiviren gekonnt, sondern mit aller Wahrscheinlichkeit nicht einmal in den Geweben angetroffen haben würden. In diesem Falle wäre ich nun sicher, dass jedweder pathologische Anatom die Diagnose auf einen neoplastischen Process bindegewebiger Natur gestellt haben würde."

Das, was ich vorausgesehen habe, ist nun wirklich bei einem Hunde eingetroffen, welcher in die Halsvene mit einer reinen Cultur des Saccharomyces neoformans geimpft und nach $6^1/_2$ Monaten getödtet wurde, weil er keine augenfälligen Abnormitäten zeigte, mit Ausnahme einer etwas bedeutenden Abmagerung gegen den vierten und fünften Monat nach der Impfung hin, von der er sich aber im sechsten Monat wieder etwas erholte. Sofort nach der Tödtung wurde die Section vorgenommen und keine andere pathologische Veränderung bei ihm gefunden, als eine Geschwulst in der Milz, wie sie auf Taf. VI, Fig. 4 abgebildet ist.

Die Geschwulst hatte, was die Grösse und Form anlangt, von der Bauchseite der Milz aus betrachtet, das Aussehen einer Kastanie. Von der Rückenseite der Milz aus betrachtet erschien sie in zwei Theile getheilt, von denen der eine kugelig und von der Grösse einer grossen Kirsche war, der andere aus zwei Knötchen, einem grösseren und einem kleineren, bestand, die durch einen ziemlich breiten Isthmus verbunden waren. Der von den beiden Knötchen gebildete Theil setzte sich direct in den anderen, an der ventralen Seite der Milz gelegenen Theil fort. Die Farbe der Geschwulst war die der Milz, nur an einigen Stellen war sie dunkelroth. Die Consistenz war weich. Aufgeschnitten zeigte sie sich aus einem compakten Gewebe gebildet und liess keine Abgrenzung zwischen den dunkelrothen und theilweise auftretenden schwarzen Stellen erkennen. Gleich nach dem Aufschneiden wurden Culturen in verschiedenen festen und flüssigen Nährböden angesetzt, aber sämmtliche Culturen blieben steril.

Nachdem die Geschwulst theils in Sublimat-Essigsäure, theils in absolutem Alkohol fixirt war, wurde sie mit Mayer'schem Paracarmin gefärbt. Die auf dem Objectträger aufgeklebten Schnitte wurden mit Gentianaviolett nachgefärbt, einige auch mit Jodhämatoxylin.

Die Geschwulst wurde gebildet von Zellen, deren Körper dicht neben einander liegen und einen grossen Kern besitzen. Wollte man diese Zellen zu den normalen Zellen der Milz in Beziehung bringen, so würden sie den grossen lymphoiden Zellen entsprechen, welche den Haupttheil der Milzpulpa ausmachen. Unregelmässige, aus einer mehr oder minder grossen Zahl solcher Zellen gebildete Gruppen werden durch verlängerte Bindegewebszellen von einander getrennt. Zwischen den Gruppen befinden sich mehr oder minder grosse, von rothen Blutkörperchen gefüllte Räume. Hier und da erblickt man zwischen den Elementen der Geschwulst mehr oder weniger grosse Mengen dunkelrothen Pigmentes. So viel Schnitte ich auch durch die verschiedenen Theile der Geschwulst gemacht habe, so konnte ich doch nirgends mehr die typische Structur der Milz darin finden. Es ist keine gute Abgrenzung mehr zwischen den Malpighi'schen Körpern und der Pulpa vorhanden.

In denjenigen Schnitten, in welchen grosse Anhäufungen rother Blutkörperchen zu sehen sind, bemerkte ich in Zerfall begriffene zellige Elemente mit vielen Resten nucleären Chromatins.

Der Rest der Milz, welcher nicht von der Geschwulst eingenommen wurde, hatte normales Aussehen.

Die anderen Organe zeigten nichts Pathologisches. Die Lymphdrüsen, der Darm, die Leber, die Nieren, die Lungen, das Herz und das Nervensystem wurden normal befunden.

Die Culturen, welche von den einzelnen Organen angesetzt wurden, blieben ebenso vollkommen steril wie die Culturen von der Geschwulst.

Interessant war nun die Untersuchung der Parasiten in dem Gewebe der Geschwulst.

Die Parasiten lagen theils frei, theils innerhalb der Zellen, waren aber nur dort anzutreffen, wo eben die zelligen Elemente lagen, aus denen die Geschwulst gebildet wurde. Die innerhalb der Zellen liegenden Parasiten sind rund, intensiv gefärbt und manchmal von einem hyalinen Hofe umgeben; sie sind vollkommen den Russell'schen Körperchen ähnlich. Mehr als drei habe ich niemals in einer einzigen Zelle gefunden. Die frei liegenden Parasiten haben dieselbe Structur wie die oben beschriebenen und sind zu 3, 4, 5 bis 8 zusammengruppirt. Unter diesen sieht man einige in Knospung begriffen. Auch diese freien Parasiten entsprechen den typischen Russell'schen Körperchen. Einige von ihnen zeigen ein violett gefärbtes Centrum und einen peripherischen Theil von glasigem Aussehen, was wohl den Anfang der kalkigen Degeneration anzeigt, denn wie ich schon für den Saccharomyces lithogenes nachgewiesen habe, beginnt die Ablagerung der Kalksalze in der Peripherie und schreitet von dort nach dem Centrum vorwärts.

Aus der Gestalt, in welcher die Parasiten in der Geschwulst erscheinen, erklärt sich das negative Resultat mit den Culturen. Denn ich habe schon in meiner letzten Arbeit nachgewiesen, dass die Blastomyceten, wenn sie in den Geweben in der Form von intensiv gefärbten Kugeln erscheinen, wie sie unter dem Namen von Russell'schen Körperchen bekannt sind, nicht mehr in den künstlichen Nährböden cultivirbar sind.

Welches ist nun die Natur der hier vorliegenden Geschwulst?

Es sind in der Milz beschrieben Fibrome, Angiome und Sarkome. Die primären Sarkome der Milz sind ziemlich selten, aber es existiren Beschreibungen davon in der Litteratur, von denen ich nur diejenige von Weichselbaum[1] namhaft machen will.

Die Structur der von mir an dem Hunde beobachteten Geschwulst entspricht dem, was die Autoren über das Sarkom der Milz mitgetheilt haben. Ich neige daher, wenn auch mit einem gewissen Vorbehalte, weil ja bekanntlich die Diagnose der Geschwülste der Milz sehr schwierig ist, zur Diagnose als Sarkom.

Wenn ich nun Alles das, was ich über die Einimpfung pathogener Blastomyceten in die Venen der Hunde gesagt habe, zusammenfasse, so kann ich auf Grund meiner experimentellen Untersuchungen behaupten, dass dieselben in allen Organen oder nur in einzelnen Organen (Niere, Milz), oder nur in einem einzigen Organe anatomisch-pathologische Veränderungen bindegewebiger Natur hervorrufen, und dass eben dieser anatomisch-pathologische Befund einer diffusen Sarkomatose entspricht, welche bisweilen beim Menschen beobachtet wird, oder auch der Production einer bindegewebigen Geschwulst in einigen Organen. Wenn die Thiere nach kurzer Zeit mit vielfacher Localisation sterben, so ist es leicht, die eingeimpften Parasiten aus allen den Organen zu erhalten, welche pathologische Veränderungen zeigen. Sterben jedoch die Thiere nach mehreren Monaten mit einer pathologischen Veränderung an nur einem einzigen Organe, so ist es nicht mehr möglich, davon Culturen der eingeimpften Parasiten zu erhalten.

Endlich kann man behaupten, dass die Einimpfungen der Blastomyceten in die Venen eine grössere Zahl positiver Resultate ergeben, als die Einimpfungen der Parasiten direct in die Organe. Man kann sicher sein, dass 70 Procent der in die Venen geimpften Hunde der Impfung erliegen. Es bildet also die endovenöse Impfung bei Hunden ein leichtes Mittel um die pathogenen Blastomyceten zu diagnosticiren.

[1] Weichselbaum, Primäres Sarkom der Milz. — Virchow's *Archiv*. Bd. LXXXVIII. S. 562.

V.

Die Impfung der einzelnen Organe (Brustdrüse, Hoden) der Hunde mit pathogenen Blastomyceten giebt weniger häufig positive Resultate als die endovenöse Impfung.

Von 30 Hunden, welche in die Brustdrüsen und Hoden mit reinen Culturen des Saccharomyces neoformans geimpft wurden, zeigten nur zwei Neubildungen.

Die erste Geschwulst wurde bei einer Hündin beobachtet, welche an der rechten hinteren Brustdrüse mit einer reinen Cultur des Saccharomyces neoformans geimpft worden war. Mehrere Tage nach der Impfung konnte man an der Impfstelle eine Erhärtung constatiren, und nach $2^1/_2$ Monaten war die Geschwulst so gross wie eine Kastanie. Ungefähr 5 Monate nach der Impfung wurde das Thier von meinem Collegen, Cesaris Demel, Professor der pathologischen Anatomie, in Augenschein genommen.

$7^1/_2$ Monate nach der Impfung starb das Thier in Folge einer bedeutenden Cachexie; unmittelbar darauf wurde die Section vorgenommen. Bei unversehrter Haut hatte die Geschwulst ein Aussehen, wie Taf. VI, Fig. 1 etwas verkleinert zeigt. Die Geschwulst lässt sich von der Basis abheben, während die Brustwarze und die Haut fest anliegt und sich nicht in Falten erheben lässt.

Nachdem die Haut in der Mittellinie aufgeschnitten und nach aussen umgeschlagen war, überzeugte man sich, dass die Geschwulst sich sehr in die Tiefe erstreckte, ohne jedoch mit dem Muskelgewebe vereinigt zu sein. Die aufgeschnittene Geschwulst ist auf Taf. VI, Fig. 2 zu sehen.

Die Lymphdrüsen in der Nachbarschaft der Geschwulst waren schwach vergrössert. In den Organen wurde keine pathologische Veränderung beobachtet. Die von der Geschwulst angesetzten Culturen blieben gänzlich steril. Auch die von den Organen angesetzten Culturen fielen ganz negativ aus.

Zur Fixirung und Färbung wurden die üblichen Methoden befolgt. Schnitte durch die Geschwulst zeigten eine Reihe von Schläuchen, ausgekleidet mit Cylinderepithel, welches bisweilen viele Falten bildete (Taf. VII, Fig. 2). Mit einem Worte, die Geschwulst zeigte die normale Structur der Milchdrüsen des Hundes. Das zwischen den einzelnen Schläuchen liegende Bindegewebe war an einigen Stellen stark mit Leukocyten infiltrirt. Auf einigen Schnitten sieht man in der Mitte der Schläuche einen Kern-Detritus, aus dessen Mitte einige Epithelzellen hervorragen, welche sich von der Wandung der Schläuche losgelöst haben. Es scheint mir ganz

überflüssig zu sein, über den Ursprung der Epithelzellen, welche die Geschwulst bilden, Worte zu machen. Sie können nur von dem Epithel der Milchdrüse herstammen, unterscheiden sich jedoch von diesem durch ihre Lage, Physiologie und Morphologie, weil sie mit einem Worte atypisch sind. Ausserdem bemerkt man in diesen neugebildeten Zellen eine Hyperchromatose der Zellkerne.

Die Geschwulst zeigte in ihrer ganzen Ausdehnung denselben Bau.

Die von mir zuerst beobachtete Thatsache, dass ein und derselbe Parasit sowohl epitheliale als bindegewebige Geschwülste hervorbringen kann, ist durch die Untersuchungen von Plimmer und Leopold bestätigt worden. Diese beiden Forscher haben aus epithelialen Geschwülsten in reiner Cultur Blastomyceten isolirt, welche, in Versuchsthiere eingeimpft, bald epitheliale, bald bindegewebige Geschwülste hervorbrachten. Ich erklärte diese Thatsache in meiner letzten Arbeit über die pathogene Wirkung der Blastomyceten damit, dass ich sagte, dies hinge je von dem Sitze oder dem Zellenterritorium ab, in welches die Parasiten zufällig gelangten. Diese Erklärung hat bei den oben erwähnten Doctoren Petersen und Exner keinen Beifall gefunden. Hoffen wir, dass sie im Stande sein werden, eine befriedigendere Erklärung zu geben. Jedenfalls gereicht es mir zur Freude, diese Thatsache durch meine Untersuchungen bestätigt zu haben und andererseits auch von Seiten Plimmer's und Leopold's Bestätigung erfahren zu haben.

Sicher muss man für die Genese einer epithelialen oder bindegewebigen Geschwulst vor Allem grosses Gewicht auf diejenigen Zellenelemente legen, mitten unter welche der Parasit gerathen ist, an zweiter Stelle aber auf die chemischen Bedingungen des Gewebes selbst.

Auf den Schnitten durch die Organe der Hündin wurden keine pathologischen Veränderungen von Bedeutung gefunden, mit Ausnahme einer bedeutenden amyloiden Degeneration der Leber.

Wegen der Structur der Geschwulst, wegen der vollkommenen Aehnlichkeit mit der anderen epithelialen Geschwulst, welche ich an der Brustdrüse in meiner letzten Arbeit beschrieben habe, stellte ich im vorliegenden Falle die Diagnose auf Adeno-carcinom, eine Diagnose, welche von meinem Collegen Cesaris Demel, Professor der pathologischen Anatomie, bestätigt wurde.

Die freien und endocellulären Parasiten waren nicht sehr zahlreich und zeigten sich unter der Gestalt von Russell'schen Körperchen.

Eine andere Geschwulst kam bei einem Hunde zu meiner Beobachtung, welcher am 22. Januar in die Hoden mit einer reinen Cultur des Saccharomyces neoformans geimpft worden war. Wenn man nach

ungefähr einem Monat nach der Impfung die Haut des Penis berührte, so bemerkte man consistente Knötchen ohne irgend welche Adhärenz. An den Hoden war nichts Abnormes wahrzunehmen. Die Knötchen, welche ihren Sitz in der Schleimhaut des Penis hatten, wurden immer umfangreicher.

Am 15. Mai starb das Thier unter bedeutender Abmagerung. Die Section wurde sofort nach dem Tode vorgenommen. Schon einige Tage vorher fing der Hund an, aus der Präputialöffnung eine eitrige Flüssigkeit austreten zu lassen, welche, unter dem Mikroskop betrachtet, Eiterkörperchen, spärlich rothe Blutkörperchen und einige Epithelzellen der Präputialschleimhaut erkennen liess.

Bei der Section gewährte die Geschwulst ein Bild, wie es auf Taf. VI, Fig. 3 dargestellt ist. Wie aus dem in natürlicher Grösse wiedergegebenen Photogramm zu sehen ist, setzt sich die Geschwulst aus mehreren, verschieden grossen Knötchen zusammen, welche sowohl in das Unterhautbindegewebe, als auch in das Bindegewebe unter der Schleimhaut des Präputiums, mehr jedoch nach der letzteren Richtung hin, hineinragen. Die grösseren Knötchen waren an ihrer, nach dem Penis zu gerichteten Oberfläche erweitert. Die Hoden und die Prostata zeigten keine Veränderung. Die Lymphdrüsen in den Weichen waren etwas vergrössert. Bei den Nieren bemerkte man an der Oberfläche Knötchen, und zwar vier an der rechten und drei an der linken, welche ein wenig über die Oberfläche hervorragten, gelblich-weisse Farbe hatten, und, wie man beim Einschneiden des Organes sehen konnte, ein gutes Stück in die Corticalsubstanz eindrangen. Die Milz besass zwei Knötchen von der Grösse einer Erbse, welche ebenfalls über die convexe Oberfläche des Organes hervorragten. Die übrigen Organe zeigten nichts. Die Culturen, welche von der Geschwulst und von den Organen angesetzt wurden, gaben kein positives Resultat.

Die Geschwulst entstand in dem submucosen Bindegewebe des Präputiums, weil in dieses statt in das Parenchym der Hoden die Impfung vorgenommen war (Taf. VI, Fig. 3).

An den Schnitten durch die Geschwulst war zu erkennen, dass sie aus Zellen mesodermalen Ursprunges besteht, welche grosse Kerne besitzen und mit ihren gut begrenzten Zellleibern dicht neben einander liegen. Diese Zellen sind zu verschieden ausgedehnten und verschieden gestalteten Gruppen vereinigt, welche durch faserige Bindegewebszellen von einander getrennt sind. Die Kerne der Geschwulstzellen sind reich an chromatischen Körnchen und zeigen hier und dort atypische Kerntheilungsfiguren. Dort, wo die Eiterung eingetreten ist, ist das Epithel der Mucosa völlig zerstört,

dagegen ist in der Masse der Geschwulst keine Degeneration irgend welcher Art zu erkennen. Das Epithel der Mucosa nimmt an der Neubildung keinen Antheil. Die freien und endocellulären Parasiten treten in der Gestalt typischer Russell'scher Körperchen auf. So viel Schnitte ich auch angefertigt habe, so konnte ich doch niemals Parasiten mit concentrischen Höfen oder doppelter Membran wahrnehmen. Die Neubildungen in der Niere werden von denselben Zellelementen gebildet wie die Hauptgeschwulst. Auch in dieser Neubildung sieht man Zellgruppen von verschiedener Ausdehnung und verschiedener Gestalt, getrennt durch faserige Bindegewebszellen. Das Nierenepithel erscheint ganz normal. Die Parasiten haben hier dieselbe Gestalt wie in der Hauptgeschwulst.

Die gleiche Structur zeigen die Neubildungen in der Milz.

Diese Geschwulst ist, was den Verlauf, die Structur und die in den Nieren beobachteten Veränderungen anlangt, ähnlich der ersten Geschwulst, welche ich bei einer Hündin beobachtete, die mit dem Saccharomyces neoformans in die Brustdrüsen geimpft worden war, und worüber ich in meiner dritten Abhandlung über die pathogene Wirkung der Blastomyceten berichtet habe.

Es handelt sich in dem einen wie im anderen Falle um bindegewebige Geschwülste, welche, wenn man sie tüchtigen, in der Diagnose von Geschwülsten geübten Histologen zeigte, denen die Erzeugungsweise derselben unbekannt wäre, ohne Zögern als Sarkome diagnosticirt werden würden.

Was nun die Art und Weise anlangt, wie die Neubildungen in den Organen zu Stande kommen, ob durch Verpflanzung von Zellelementen der primären Geschwulst oder durch Verpflanzung von Parasiten, darüber kann ich mich zur Zeit nicht aussprechen, da ich zur Entscheidung dieser Frage noch weitere zahlreiche Beobachtungen anstellen muss.

Am Schluss der Schilderung der neuen von mir erhaltenen experimentellen Resultate angelangt, kann ich nichts Anderes thun, als dieselbe Schlussfolgerung zu wiederholen, welche ich schon am Ende meiner letzten Arbeit gezogen habe, nämlich, dass die Blastomyceten, wenn sie in reiner Cultur den für bösartige Geschwülste empfänglichen Thieren eingeimpft werden, im Stande sind, epitheliale und bindegewebige Neubildungen hervorzurufen, welche, was den Verlauf und die Structur anlangt, ganz ähnlich den bösartigen Geschwülsten sind, welche man bei dem Menschen beobachtet.

Es ist nicht zu erwarten, dass die neue parasitäre Theorie der bösartigen Geschwülste eine Bestätigung erfährt von Forschern, welche alt

an Jahren und an Geist sind, wohl aber von jungen und alten Forschern, welche mit einer eifrigen Arbeit am Mikroskopirtisch eine gewissenhafte Arbeit mit Experimenten verbinden. Nur durch eifriges Prüfen und immer wieder Prüfen kann eine nutzbringende Arbeit entstehen. Ich bin indessen froh, dieser Arbeit ein Ende setzen zu können, mit der ausgesprochenen Genugthuung meiner selbst, da ich gesehen habe, dass in den beiden letzten Jahren zwei hervorragende Forscher, wie Plimmer und Leopold, meine Untersuchungen bestätigt haben.

Cagliari, den 5. October 1900.

Erklärung der Abbildungen.

(Taf. VI u. VII.)

Tafel VI.

Fig. 1. Epitheliale Geschwulst an der Brustdrüse einer Hündin, hervorgebracht durch Impfung mit einer reinen Cultur des Saccharomyces neoformans. — Etwas kleiner als natürliche Grösse.

Fig. 2. Dieselbe Geschwulst in der Mitte aufgespalten.

Fig. 3. Bindegewebige Geschwulst des Präputium eines mit dem Saccharomyces neoformans geimpften Hundes. — Natürliche Grösse.

Fig. 4. Bindegewebige Geschwulst der Milz eines Hundes, hervorgerufen durch endovenöse Impfung mit einer reinen Cultur des Saccharomyces neoformans. — Natürliche Grösse.

Tafel VII.

Fig. 1. Wucherung des Cornealepithels eines mit dem Saccharomyces neoformans geimpften Hundes. Bildung von Zellenhaufen. Oc. 3, Obj. 6. Koristka.

Fig. 2. Geschwulst in der Brustdrüse einer Hündin, hervorgerufen durch Impfung mit dem Saccharomyces neoformans. — Oc. 3, Obj. 6. Koristka.

Figg. 3—10. Zellen des Cornealepithels eines Hundes, welcher direct in die Cornea mit dem Saccharomyces neoformans geimpft worden war. In den Zellkörpern sind verschiedene Parasitenformen zu sehen. — Oc. 3, Obj. $^1/_{12}$. Immersion. Koristka.

[Aus dem Institut für Infectionskrankheiten in Berlin.]
(Director: Geh. Med.-Rath Prof. Dr. R. Koch.)

Beiträge zur Aetiologie der Tuberculose.

Von

Dr. **J. Mitulescu**
aus Bukarest.

Bei der Uebertragung der Tuberculose spielt die Ansteckung eine wichtige Rolle, sei es direct von Mensch zu Mensch, oder indirect vermittelst solcher Gegenstände, deren sich Tuberculöse bedient haben. Durch Vererbung wird die Tuberculose nur in den seltenen Fällen übertragen, wo der mütterliche Organismus ausgedehnte uterine bezw. placentäre Läsionen aufweist; im Allgemeinen kann man aber annehmen, dass durch jede Affection (und folglich auch durch die Tuberculose), die eine abschwächende Wirkung auf den Organismus ausübt, die Nachkommenschaft ebenfalls beeinflusst wird, indem deren Widerstandskraft verringert, dem Tuberkelbacillus bezw. dessen Ausbreitung im Organismus nicht mehr die nöthige Energie entgegengestellt wird.

Von diesem Standpunkte aus müssen wir in jedem Tuberculosefall nicht nur die Art der Ansteckung verfolgen, sondern auch die Bedingungen, die eine Entwickelung der Bacillen erleichtert haben.

Bei der Lungentuberculose dringt die Krankheit im Allgemeinen durch die Luftwege ein, seltener wird sie auf lymphatischem Wege aufgenommen.

Cornet[1] hat nachgewiesen, dass in dem Staube der von Tuberculösen bewohnten Stuben sich Tuberkelbacillen vorfinden, deren Anwesenheit durch intraperitoneal ausgeführte Einspritzungen an Meerschweinchen nachgewiesen werden konnte.

---

[1] Cornet, *Diese Zeitschrift.* 1888. Bd. V.

Krüger[1] hat nach derselben Methode (Abreibung mit sterilem Schwamm und intraperitoneale Einspritzung der ausgedrückten Flüssigkeit) Untersuchungen angestellt. In Untersuchung wurden acht Säle genommen, die zum ständigen Aufenthalt für Tuberculöse dienten, sowie andere acht, in denen sich die Kranken nur zeitweise aufzuhalten pflegten.

Von den 40 Meerschweinchen, welche mit Staub aus den ersten acht Räumen eingespritzt wurden, erkrankten zwei an Tuberculose, während die Einspritzungen der zweiten Gruppe ein negatives Resultat ergaben.

Bollinger[2] hat den Staub dreier verschiedener von Tuberculösen frequentirter Behausungen untersucht; dabei ergab sich als Folge der Einspritzungen septische Peritonitis, an welcher die Thiere eingingen, bevor sich Tuberculose entwickeln konnte.

A. Möller[3] hat die Luft aus den Lesezimmern verschiedener Sanatorien untersucht. Nur in einem einzigen Falle von den sechs Untersuchungen konnte er Tuberkelbacillen im Staube nachweisen. Weitere zehn Untersuchungen lieferten ein negatives Ergebniss.

Kastner[4] hat an Meerschweinchen 16 Einspritzungen mit Staub aus Krankenhäusern ausgeführt und davon zwei Fälle von Tuberculose erhalten.

Kustemann's[5] 20 Einspritzungen ergaben kein positives Resultat.

M. Kirscher[6] machte ebenfalls 15 negative Einspritzungen und nur aus einem Zimmer, in welchem nach einander ein Wachtmeister und zwei Sergeanten verstarben, erhielt er von acht Einspritzungen drei positive Resultate.

W. Prausnitz[7] hat den Staub aus den Eisenbahnwagen, die zwischen Berlin und Meran verkehren, untersucht (eine Linie, welche von Tuberculösen vielfach benützt wird). Von 20 Thieren, welche nach dem Cornet'schen Verfahren eingespritzt wurden, erkrankten fünf an Tuberculose.

Kelsch[8] untersuchte den Staub aus Kasernen in 122 Einspritzungen ebenfalls nach dem Cornet'schen Verfahren und erhielt 52 Mal Peritonitis, keine Tuberculose.

Marpmann[9] hat Strassenstaub untersucht und fand in einigen Fällen

---

[1] Krüger, *Inaug.-Dissertation.* Bonn 1889.
[2] Bollinger, *Deutsche med. Wochenschrift.* 1891.
[3] A. Möller, *Diese Zeitschrift.* 1899. Bd. XXXII.
[4] Kastner, *Naturforscherversammlung.* Bremen 1890.
[5] Kustemann, *Ebenda.*
[6] M. Kirscher, *Diese Zeitschrift.* 1895. Bd. XIX.
[7] W. Prausnitz, *Archiv für Hygiene.* 1891. Bd. XII.
[8] Kelsch, *Ann. d'hygiène et de méd. legale.* T. XLI. 3. Série.
[9] Marpmann, *Centralblatt für Bakteriologie.* Bd. XIV.

mittels Fuchsinfärbung rothe Pünktchen, welche durch Säuren nicht entfärbt wurden. Seiner Ansicht nach waren dies in Zerfall begriffene Tuberkelbacillen. Da aber Cornet's Untersuchungen in dieser Richtung nichts Positives durch Einspritzungen an Meerschweinchen ergaben, glauben wir, dass dieses säurebeständige Bakterien gewesen sind, keinesfalls aber die der Tuberculose; leider hat Marpmann sich nur mit der bakteriologischen Untersuchung beschäftigt, ohne Einspritzungen an Thieren auszuführen.

Aus all' diesen Untersuchungen folgt, dass die Luft aus den von Tuberculösen bewohnten Zimmern keine Bacillen enthält; mit dem Sputum aber ausgestossen fallen sie zu Boden, wo sie nach dem Austrocknen des letzteren mit dem Staube vermischt gefährlich werden können. Aus diesem Grunde muss bei der Reinigung solcher Zimmer mit grosser Vorsicht verfahren werden, Staub darf hierbei auf keinem Falle aufwirbeln, denn wer ihn einathmen müsste, würde einer grossen Gefahr ausgesetzt sein.

Die Untersuchungen Flügge's[1] und seiner Schüler Laschtschenko[2], Niester[3], Stricker[3], Hermann[3] haben ergeben, dass die beim Husten, Sprechen oder Niesen von Tuberculösen ausgestossenen Tröpfchen stets Tuberkelbacillen enthalten und auf diese Weise die eigentliche Ansteckungsgefahr bilden.

Heymann[4] fand Bacillen auf Platten, welche sich auf $1/_2{}^{m}$ Entfernung von hustenden Kranken befanden.

Engelmann[5] konnte in acht Fällen die Anwesenheit von Bacillen sogar auf eine Entfernung von 1^{m} nachweisen, was durch die Untersuchungen von Möller[6] in 16 von 32 Fällen bestätigt werden konnte. Letzterer konnte Bacillen selbst auf Platten nachweisen, die seitwärts vom Kranken gelegen waren, sowie den Beweis liefern, dass die Bakterien nicht aus dem Speichel, sondern aus dem Auswurf stammen. An 30 Kranken konnte er nur bei drei direct im Speichel Bakterien nachweisen und von vier Meerschweinchen, denen zu je 3^{ccm} Speichel eingespritzt wurde, wurde keines tuberculös.

Heymann[7] gelang es, 5 von 25 Meerschweinchen zu inficiren, indem dieselben längere Zeit in einem Zimmer belassen wurden, in denen hustende Tuberculöse sich in der Nähe der Thiere befanden.

---

[1] Flügge, *Deutsche med. Wochenschrift.* 1897.
[2] Laschtschenko, *Diese Zeitschrift.* 1899. Bd. XXX.
[3] *Ebenda.* Bd. XXXIV.
[4] Heymann, *Ebenda.* 1899. Bd. XXX.
[5] Engelmann, *Inaug.-Dissertation.* Berlin 1898.
[6] A. Möller, *Diese Zeitschrift.* 1899.
[7] Heymann, a. a. O.

Sticker konnte auf dem Luftwege Meerschweinchen mittels gepulvertem und aufgewirbeltem Auswurf inficiren. Die Infection gelang aber nur in dem Falle, wo die Geschwindigkeit des Luftstromes mindestens 1^{m} in der Secunde betrug, während bei Schnelligkeiten von 10 bis 30^{cm} die Infection nicht stattfand.

Cornet verursachte bei Meerschweinchen in 47 Fällen von 48 Tuberculose, indem er die Thiere gepulverten Auswurf einathmen liess, welcher Tuberkelbacillen enthielt.

Positive Resultate wurden in dieser Richtung auch von Koch und Baumgarten erzielt.

Reich[1] erwähnt den Fall einer tuberculösen Hebamme, welche in kurzer Zeit 10 neugeborene Kinder inficirte, indem sie den Kindern gleich nach der Geburt Mund auf Mund Luft einblies.

Durch diese Reihe von Untersuchungen ist nun erwiesen, dass die von Tuberculösen einfach ausgeathmete Luft keine Bacillen enthält. Letztere werden gewöhnlich durch Husten oder Sprechen vermittelst Sputumpartikelchen ausgestossen und können hierbei direct oder vermittelst verschiedener Gegenstände, worauf sie sich festsetzen, übertragen werden. Dieser getrocknete und alsdann mit Staub vermischte Auswurf kann nun die Infection auf inhalatorischem Wege bewirken.

Es folgt daraus, dass die Tuberculösen mit offenen Läsionen von einer ansteckenden Zone von mindestens 1^{m} Radius umgeben sind, dass aber die Gefahr herabgemindert werden kann, im Falle der Auswurf gut aufgesammelt, womöglich unmittelbar am Munde aufgefangen wird.

Aus dem bis jetzt Mitgetheilten ist ersichtlich, dass die von Tuberculösen benutzten Gegenstände auf verschiedene Weise mit Sputum inficirt sein können, und dadurch sich die Infection auf andere Individuen ausbreiten kann. Dies betrifft vor Allem Gegenstände des täglichen Gebrauches, als wie Taschentücher, Bettlaken, Polsterbezüge u. s. w.

Eine wichtige Frage war es nun, zu entscheiden, ob durch Bücher ebenfalls die Infection übertragen werden kann. In dieser Richtung wurden seiner Zeit Versuche von Knopf[2] angestellt, welcher, aufmerksam gemacht durch den Umstand, dass 20 Beamte aus einem Bureau an Lungentuberculose gestorben waren, verschiedene Actenbündel und Hefte aus dem betreffenden Bureau einer näheren Untersuchung unterzog. Alle enthielten Tuberkelbacillen, und die weitere Nachforschung ergab,

[1] Reich, *Hygienische Rundschau.* 1899.
[2] Knopf, *Presse medicale.* 24 Fév. 1900.

dass einer der Beamten tuberculös war und beim Husten oder Niesen Bücher und Hefte mit kleinen Sputumpartikelchen bespritzte, sowie die Blätter mit Speichel benetzten Fingern umdrehte.

Die Erklärung dieser Ansteckungen ist somit erwiesen. Interessant war es nun zu erforschen, ob die Bücher der Volksbibliotheken, die speciell in Deutschland in so ausgedehntem Maasse eingerichtet sind, eine Ansteckungsgefahr darstellen, was man, dem Gesagten zu Folge, gezwungen wäre a priori anzunehmen, wenn man bedenkt, dass gern gelesene Bücher von Hand zu Hand wandern und auch in die Hände von Tuberculösen kommen müssen. Von der Verwaltung der Stadt Berlin wurde also zu diesem Zwecke dem Institut für Infectionskrankheiten eine grosse Anzahl Bücher verschiedenen Alters übergeben mit dem Ersuchen, die auf denselben wuchernde bakterielle Flora einer näheren Untersuchung zu unterziehen, wobei die Tuberculosefrage speciell im Auge behalten werden sollte. Ueber den Gang und das Ergebniss der Untersuchung, mit der ich betraut wurde, will ich im Folgenden berichten.

Hrn. Geheimrath R. Koch, sowie Hrn. Geheimrath Dönitz spreche ich für die mir stets mit aller Bereitwilligkeit ertheilten Rathschläge und für die Liebenswürdigkeit, womit mir die beiden Herren alles Material zur Verfügung stellten, meinen verbindlichsten Dank aus.

Die erste Bücherserie wurde im Zeitraum vom 7. März bis 1. August 1902 untersucht. Sie bestand aus 37 Büchern (hauptsächlich Romane und Märchen) und Zeitschriften, worunter einige mit populär-wissenschaftlichen Abhandlungen. Das Alter der Bücher betrug 3 bis 6 Jahre und alle waren durchweg sehr schmutzig, besonders an den Rändern und Ecken der Blätter. Diese schmutzigen Stellen wurden nun abgeschnitten und in einem sterilen Petri'schen Schälchen in physiologischer Kochsalzlösung unter öfterem Durcheinanderrühren 24 Stunden lang ausgelaugt. Die Papierstreifen wurden darauf gut ausgepresst und die trübe Flüssigkeit, in der sich nun alle Unreinlichkeiten befanden, centrifugirt.

Darauf wurde die überstehende Flüssigkeit abgegossen, der Niederschlag mikroskopisch untersucht, abermals in Kochsalzlösung gelöst und von dieser Lösung je 5 ^{ccm} zur Einspritzung an Meerschweinchen verwandt.

Die sonstigen schmutzigen Büchertheile, die nicht gut zerschnitten werden konnten, besonders die Deckel, wurden mit einem sterilisirten, in physiologischer Kochsalzlösung getauchten Schwämmchen leicht abgerieben, die ausgedrückte Flüssigkeit ebenfalls centrifugirt, mikroskopisch untersucht, von Neuem wie oben gelöst und 5 ^{ccm} dieser Flüssigkeit einem anderen Thiere eingespritzt.

Auf diese Weise wurden auf 20 Bücher 40 Meerschweinchen verwandt, für jedes Buch also zwei. Dem einen Thier wurde die Flüssigkeit ein-

gespritzt, welche durch Auslaugen des beschmutzten Papiers erhalten wurde, dem anderen der Auszug, welcher durch Abreibung vermittelst des Schwammes erhalten wurde. Der Rest von 17 Büchern wurde nach derselben Methode verarbeitet, aber die von je einem Buche gewonnenen Auszüge zusammengegossen und auf nur ein Meerschweinchen verwandt. Zu den mikroskopischen Präparaten wurde die Doppelfärbung mit Fuchsin und Methylenblau, sowie Entfärbung mit alkoholischer SO_4H_2 angewandt, um bis zu einem bestimmten Grade auch die Entfärbung der anderen säurefesten Bakterien zu erlangen, welche Analogieen mit den Tuberkelbacillen aufweisen.

Es wurden 57 Meerschweinchen eingespritzt, von diesen starben 1, 2 und 3 Tage nach der Einspritzung 14 an Oedem bezw. anderen Septicämieen, der Rest der Thiere, 43, wurde $3^1/_2$ bis 4 Monate beobachtet. Nur an zweien konnte eine Vergrösserung der Inguinalganglien, sowie eine allgemeine Schwäche wahrgenommen werden. Ein anderes Thier zeigte eine Läsion an der Einspritzungsstelle, wo ich durch directe Untersuchung Tuberkelbacillen feststellen konnte. Bei sieben nahm das Gewicht Anfangs ab, um aber nach einiger Zeit, wie es bei den anderen stets der Fall gewesen, beständig zuzunehmen.

Bei der Section konnte bei 15 Thieren Tuberculose der Leber, Milz und Lunge festgestellt werden, während ein einziges Thier peritoneale Tuberculose aufwies.

Dieser allgemeine Charakter einer langsamen Entwickelung bildet den Unterschied zwischen diesen und den anderen säurefesten Bakterien. In mehr als $^1/_3$ der Bücher konnte also Tuberculose festgestellt werden. Betrachtet man aber die langsame Entwickelung der Infection, sowie das im Ganzen wenig veränderte Allgemeinbefinden, so wird man zu dem Schlusse gedrängt, dass die Giftigkeit der Bacillen keine grosse sein konnte, vor Allem auch ihre Anzahl so gering war, dass ich in all' den Hunderten von mikroskopischen Untersuchungen direct keine Bacillen nachweisen konnte.

Die zweite Bücherserie wurde vom 28. November 1902 bis zum 2. Mai 1903 untersucht. Die Bücher enthielten ebenfalls Romane, verschiedene Geschichten u. s. w. Ausserdem befanden sich auch einige Zeitschriften darunter.

20 von den Büchern waren seit 2 Jahren im Gebrauch, 20 seit einem Jahr, andere 20 nur seit 6 Monaten. Für jedes Buch aus dieser Serie wurden zwei Thiere verwandt und die Einspritzungen genau wie oben angegeben ausgeführt. Alle Einspritzungen wurden subcutan ausgeführt. Es wurden zu diesen Versuchen 120 Meerschweinchen verwandt; von diesen starben 1 bis 2 Tage nach der Einspritzung 19 (6 aus der ersten

Reihe, 9 aus der zweiten, 4 aus der dritten) an Oedem; 12 starben später an sonstigen bakteriellen Infectionen, speciell an Streptokokken.

89 Thiere wurden während $3^1/_2$ bis 4 Monate beobachtet, dann secirt, nachdem alle inzwischen an Gewicht zugenommen hatten. 14 von den Thieren wiesen nekrotische Herde von der Grösse einer Erbse bis zu der einer Haselnuss in der Leber, sowie in der Lunge auf. Die Kapseln, sowie der zerflossene Inhalt derselben war durch verschiedene lebende Kokken verursacht. Bei dem Rest der Thiere waren alle Organe unversehrt. Keines von ihnen zeigte Tuberculose.

Betrachten wir nun das Ergebniss unserer Untersuchungen. Zu denselben wurden verwandt 97 Bücher und 177 Thiere. In denjenigen Büchern, welche bis zu 2 Jahren im Gebrauch waren, konnte man nach allen Einspritzungen — das einzig richtige Mittel bei solchen Untersuchungen — keine Tuberkelbacillen auffinden, während von den Büchern, die 3 bis 6 Jahre im Gebrauch gewesen, mehr als $^1/_3$ bacillenhaltig sich erwies. Die Art und Weise der Infection ist also auf diesem Wege, nach dem was oben auseinandergesetzt wurde, leicht erklärlich. Unter den Benutzern der Bibliotheken befinden sich auch Tuberculöse mit ausgebreitetem Krankheitsherd. Durch Husten, Niesen u. s. w. und speciell durch die üble Angewohnheit, die Blätter beim Umdrehen mit den mit Speichel benetzten Fingern anzufassen, werden die Bücher leicht inficirt. Beweisend für den letzten Satz ist der Umstand, dass nur der Schmutz der Blattränder bei den Thieren Tuberculose hervorrief. In der That finden sich auf den Fingern von Tuberculösen, wie Baldwin's[1] Versuche ergeben haben, Tuberkelbacillen. Er veranlasste dazu die Kranken, sich die Hände zu waschen. Dieselbe Operation wurde 8 bis 10 Stunden später ausgeführt, während welcher Zeit die Kranken nur ihre Taschentücher und Spucknäpfe gebrauchten. Die Waschflüssigkeit wurde Meerschweinchen eingespritzt, worauf fast alle an Tuberculose erkrankten. Die Annahme, dass die Bakterien aus der Luft stammten und mit dem Staub niedergeschlagen worden seien, ist in unseren Fällen nicht annehmbar. Dagegen spricht ja schon der Umstand, dass von denjenigen Thieren, welchen der mit dem Schwamme abgeriebene Schmutz von den Bücherdeckeln eingespritzt wurde, keines an Tuberculose einging.

Von grosser Wichtigkeit ist die Erfahrung, dass durch die bis zu 2 Jahren in Gebrauch befindlichen Bücher kein Meerschweinchen tuberculös gemacht wurde, während bei einem Drittel der von 3 bis 6 Jahren

[1] Baldwin, *Americ. Journal of the med. sciences.* 1899. p. 128.

in Gebrauch befindlichen lebende Tuberkelbacillen angetroffen wurden. Auf einem Zufall kann dieser auffällige Unterschied nicht beruhen; dazu sind die Zahlen zu gross, denn die ungefährliche Reihe bestand aus 60, die gefährliche aus 37 Büchern, und diese waren in beiden Reihen so gewählt, dass der grösste Theil viel benutzt worden war. Man ist also berechtigt anzunehmen, dass eine grössere Anzahl von Büchern beider Reihen in den Händen von Schwindsüchtigen gewesen war. Es war aber von vornherein aufgefallen, dass die Bücher der ungefährlichen Reihe bei weitem weniger eingeschmutzt waren als die anderen, entsprechend der kürzeren Zeit ihrer Benutzung. Bei den anderen klebten vielfach die Blätter vor Schmutz, und darin haben wir augenscheinlich die Erklärung für den Unterschied in der Infectiosität. Seitdem Kitasato[1] die Erfahrung machte, dass Choleravibrionen an Seidenfäden sich Wochen lang keimfähig erhalten, auf Glasflächen ausgestrichen dagegen nach wenigen Tagen absterben, hat man mehrfach beobachtet, dass das mehr oder weniger schnelle Absterben der Bakterien von der Unterlage abhängt, an welcher sie haften; und daher erscheint es verständlich, dass die Tuberkelbacillen sich in dem feuchten Schmutz alter Leihbibliothekbücher länger keimfähig erhalten als auf frischem Papier, auf welchem das Sputum leichter völlig austrocknen wird.

Nun würde es aber voreilig sein, wollte man hieraus schliessen, dass von Leihbibliotheksbüchern, welche nicht länger als 2 Jahre in Gebrauch sind, überhaupt keine Gefahr in Bezug auf Tuberculose zu befürchten sei. Es ist nämlich noch zu berücksichtigen, dass immerhin einige Zeit verging, bis die aus dem Verkehr gezogenen Bücher in unsere Hände gelangten; und auch dann konnten nicht alle zugleich in Arbeit genommen werden, weil die Mühseligkeit der Untersuchung es mit sich brachte, dass an einem Tage nur eine geringe Anzahl verarbeitet werden konnte. Diese Zeit aber mag hingereicht haben, um etwa an den Büchern haftende Tuberkelbacillen durch Austrocknung zum Absterben zu bringen, und es erscheint keineswegs ausgeschlossen, dass auch durch solche Bücher, welche erst kurze Zeit in Gebrauch sind, aber viel gelesen werden und schnell von Hand zu Hand gehen, gelegentlich die Tuberculose übertragen werden kann. Aber diese Gefahr ist doch merklich geringer als bei Büchern, welche durch den langen Gebrauch mit einer dicken Schmutzkruste bedeckt sind. Diese müssen geradezu als gemeingefährlich bezeichnet werden, und deshalb muss man sie unschädlich machen.

Es fragt sich nun, welche praktischen Maassnahmen man in Vorschlag

[1] Kitasato, Die Widerstandsfähigkeit der Cholerabakterien gegen Eintrocknen und Hitze. *Diese Zeitschrift.* 1888. Bd. V. — 1889. Bd. VI.

bringen soll, um die Verbreitung der Tuberculose auf diesem bisher unbeachtet gelassenen Wege zu verhüten.

Man könnte daran denken, die Bücher der Volksbibliotheken in regelmässigen Zeiträumen zu sterilisiren. Leider aber hat gerade dasjenige Mittel, auf das man die grösste Hoffnung gesetzt hatte, der Formaldehyd, nach den Untersuchungen von Martin und Miquel[1] versagt. Trotzdem wird man Formalindämpfe mit Erfolg anwenden können, wenn man in der Lage ist, sie längere Zeit einwirken zu lassen, und es wird sich leicht ein einfacher Apparat herrichten lassen, in welchem man die Bücher fächerförmig geöffnet aufstellt und so den Dämpfen womöglich Tage lang aussetzt. Dann werden mit Sicherheit gerade die am stärksten beschmutzten Ecken der Blätter getroffen und genügend desinficirt werden. Dieses Verfahren wird sich besonders für kleinere Verhältnisse eignen, wo man nicht gleich jedes bedenklich erscheinende Buch ausmerzen und durch ein neues ersetzen kann. Ebenso dürfte es sich für kleinere Privatbibliotheken, besonders wenn sie in andere Hände übergehen, empfehlen. Verfügt aber die Bibliotheksverwaltung über grössere Mittel, so wird sie auch in der Lage sein, in regelmässigen Zwischenräumen die stärker beschmutzten Bücher auszusondern und den Abgang durch neue Ankäufe zu ersetzen.

Man kann aber auch etwas Weiteres thun und das Volk dazu erziehen, dass es die Blätter nicht mit beleckten Fingern umwendet. Durch Belehrung lässt sich viel erreichen, wie man daran sieht, dass man sich jetzt schon daran gewöhnt, nicht mehr in öffentlichem Fuhrwerk, in Wartesälen u. s. w. auszuspucken. Durch immerfort wiederholte Belehrung muss das Volk daran gewöhnt werden, dass es nicht bei jedem Blatt, das umgewendet werden soll, erst den Finger im Munde benetzt. Das gilt nicht nur für die Behandlung der Bücher, sondern auch für die des Papiergeldes und der Actenstücke. Wie oft kann man beobachten, dass Geldscheine und Actien mit beleckten Finger gezählt, Acten mit beleckten Finger durchblättert werden. Diejenigen, welche sich diese Unsitte angewöhnt haben, werden sie ablegen, wenn ihnen zum Bewusstsein kommt, dass sie mit ihren nassen Fingern die Tuberkelbacillen, welche vielleicht ein Anderer ebenfalls mit beleckten Fingern auf das Papier gebracht hat, abwischen und beim nächsten Benetzen der Finger sich selber in den Mund schmieren, und dass die Gefahr um so grösser wird, je öfter sie dies thun.

Schliesslich dürfte es sich empfehlen, es sich zum Gesetz zu machen, nach der Benutzung eines jeden geliehenen Buches, von dem man nicht weiss, in wessen Händen es gewesen ist, sich die Hände gründlich mit Seife zu reinigen.

---

[1] Martin et Miquel, *Revue d'Hygiène*. T. XX.

Durch Befolgung dieser Rathschläge dürfte sich die Zahl jener tuberculösen Erkrankungen, bei welchen man eine Quelle der Ansteckung nicht auffinden konnte, nicht unerheblich vermindern, denn die Zahl der auf dem besprochenen Wege erfolgenden Ansteckungen scheint viel grösser zu sein, als man sich jetzt wohl vorstellen mag, wie der oben erwähnte Fall lehrt, in welchem 20 Menschen sich nach einander an denselben Actenstücken mit Tuberculose ansteckten.

Für die Anregung zu dieser Arbeit, für die ausserordentliche Liebenswürdigkeit und für die werthvollen Rathschläge, die mir sowohl Hr. Geheimrath R. Koch, als auch nicht weniger Hr. Geheimrath Dönitz stets im vollsten Maasse zu Theil werden liessen, spreche ich beiden Herren nochmals zum Schluss meinen ergebensten Dank aus.

[Aus dem Institut für Infectionskrankheiten in Berlin.]
(Director: Geh. Med.-Rath Prof. Dr. R. Koch.)

Beitrag
zur Verbreitung und Prophylaxe der Tuberculose.

Von

Dr. B. Möllers,
Assistenzarzt.

In den letzten Jahrzehnten ist von allen Culturstaaten unter dem Vortritt Deutschlands der Kampf gegen die Tuberculose, die verbreitetste Volkskrankheit der Gegenwart, auf der ganzen Linie eröffnet worden. Mit zielbewusster Energie haben sich alle Stände und Gesellschaftsclassen, der Staat und die Städte, und nicht zum Wenigsten die private Wohlthätigkeit in edlem Wettstreite vereint, um die mörderische Krankheit einzuschränken. In langjähriger sorgfältiger Arbeit hat die wissenschaftliche Forschung, nachdem der Erreger der verheerenden Seuche in dem Tuberkelbacillus durch R. Koch gefunden war, die Aetiologie, Pathologie, Prophylaxe und Therapie der Tuberculose zu ergründen gesucht und überaus zahlreich ist die Litteratur, die sich speciell mit der Verbreitungsweise dieser Krankheit beschäftigt.

Nachdem Koch auf dem letzten Londoner Tuberculose-Congress auf Grund seiner neueren Untersuchungen die Infectionsgefahr durch Milch und Fleisch perlsüchtiger Thiere geleugnet hat, ist über die Wichtigkeit der verschiedenen Verbreitungsarten der Tuberculose viel gestritten worden. Bei der grossen Bedeutung der Frage in prophylaktischer Hinsicht ist jede statistische Untersuchung über die Verbreitungsweise der Tuberculose von Interesse. Es wurden daher von diesem Gesichtspunkt die letzten 200 Krankengeschichten der auf der Krankenabtheilung des Instituts für Infectionskrankheiten in Berlin behandelten Phthisiker durchgesehen. Das

Material ist zwar klein, doch sind die Anamnesen bezüglich der Aetiologie sehr genau aufgenommen und es ist nicht anzunehmen, dass bei grösserem Zahlenmaterial sich die Zahlen wesentlich verschieben werden. Während die jüngst auf Grund ihrer in den deutschen Lungenheilstätten angestellten Sammelforschung von Jacob und Pannwitz veröffentlichten statistischen Zusammenstellungen hauptsächlich sich auf Phthisiker I. Grades beziehen, handelt es sich bei den in den Koch'schen Baracken behandelten Kranken um solche, die sich in den verschiedenen Stadien der Erkrankung befanden.

Unter den 200 Patienten befanden sich 131 Männer und 69 Frauen, von denen insgesammt 18 der tückischen Krankheit erlagen. Eine Infectionsquelle konnte in 189 Fällen (d. i. 89·5 Procent) mit grosser Wahrscheinlichkeit festgestellt werden.

In 114 Fällen (d. i. 57 Procent) musste als Krankheitsursache das Elternhaus angesehen werden. Das innige Zusammenleben, das besonders in der Jugend zwischen den Eltern und Kindern stattfindet, macht es leicht erklärlich, dass die Jahre lang in denselben Räumen mit den tuberculösen Eltern lebenden Kinder der Ansteckungsgefahr am meisten ausgesetzt sind. Neben den Eltern, die in 78 Fällen die Infectionsquelle bildeten, hatte bei 36 Patienten die Uebertragung der Krankheit durch erkrankte Geschwister oder den tuberculösen Ehegatten stattgefunden.

Zu einem ähnlichen Resultate kommt eine englische, jüngst veröffentlichte Statistik[1] über 651 Fälle, von denen bei 303 die Infectionsquelle im Elternhause lag.

Im Elternhause also liegt für die Hälfte aller Schwindsüchtigen die directe Veranlassung ihres Leidens, hier wird der Keim der Krankheit ihnen als verderbenbringende Mitgift auf den Lebensweg gegeben. Da die Hauptquelle der Infection in dem Auswurf der Erkrankten liegt, so kann man sich leicht ausmalen, weshalb gerade hier die Hauptverbreitungsstätte der Tuberculose sein muss. In den weitaus meisten Fällen handelt es sich, soweit man aus den Statistiken ersehen kann, um die weniger bemittelten Classen, die in der Regel in ungünstigen hygienischen Verhältnissen leben und häufig noch mit einem reichen Kindersegen bedacht sind. Die ganze Familie ist auf enge, schlecht ventilirte Räume angewiesen. Dem oft Jahre lang bestehenden Husten mit Auswurf wird von Seiten der Angehörigen wenig oder gar keine Beachtung geschenkt; man gewöhnt sich daran und betrachtet ihn, da die Arbeitsfähigkeit und das subjective Befinden meistens nur wenig gestört ist, als eine allerdings hartnäckige, aber doch harmlose „Erkältung“.

[1] *Annuel Report of the medical officer of health of Manchester for 1901.*

Das kleinste, am unfreundlichsten und dunkelsten gelegene Zimmer ist gewöhnlich als Schlafraum eingerichtet. Da schläft die ganze Familie zusammengedrängt auf einen engen Raum. Wie ist es unter solchen Verhältnissen dem Kranken möglich, seinen Auswurf so zu beseitigen, dass er keinen Schaden anrichtet?

Neben dem Elternhaus kommt für die Verbreitung der Tuberculose in zweiter Linie die Arbeitsstätte in Betracht. Der Lauf der Zeit hat es mit sich gebracht, dass immer mehr, zumal in den grösseren Städten die Arbeitskräfte concentrirt werden. In grossen Betrieben, Fabriken jeglicher Art, Geschäftsräumen oder Bureaux findet heutzutage der grösste Theil der arbeitenden Bevölkerung sein tägliches Brod. Bei ihrer Thätigkeit sind Dutzende von Arbeitsgenossen in ein und demselben Raume zusammen beschäftigt. Wenn in einem Fabrikraum mit 100 Arbeitern nur 10 Procent erkrankt sind, die ihren Auswurf auf den staubigen Fussboden spucken, wie lange wird es da wohl dauern, bis auch die übrigen 90 Procent erkrankt sind?

Da fast in keinem Gewerbe auch unter einer nur kleinen Zahl von Arbeitern Lungenkranke fehlen, so sind auch in dem Staub fast jeder geschlossenen Werkstatt Tuberkelbacillen enthalten, zumal da die Ventilations- sowie Reinlichkeitsverhältnisse häufig jeder gesundheitsmässigen Anforderung spotten.

Von unseren Patienten gaben allein 75 bestimmt an, dass sie an ihrer Arbeitsstätte längere Zeit hindurch mit Schwindsüchtigen in engerem Verkehr gestanden hätten. Da bei 25 derselben zugleich die Ansteckungsmöglichkeit im Elternhause bestand, so ist immerhin bei 50, d. i. 25 Proc. unserer Patienten die Infectionsquelle in der Arbeitsstätte zu suchen. Wie wir bei unseren Nachfragungen feststellen konnten, ist auch in Berlin, trotz der staatlichen Beaufsichtigung, in manchen grösseren Fabrikbetrieben die so einfach durchzuführende Maassregel, Spucknäpfe in den Fabrikräumen aufzustellen, keineswegs durchgeführt. In anderen Fabriken sind zwar Spucknäpfe aufgestellt, es fehlt jedoch an der nöthigen Einsicht und Aufklärung über den Zweck derselben. So erwiderte ein Junge auf unsere Frage, Spucknäpfe seien zwar in jedem Arbeitsraum aufgestellt, jedoch die benutze Niemand, „man spucke ja doch bequemer auf die Erde“.

Wie die Arbeitsstätte, bildet auch die Wohnung — zumal in grossen Städten — ein nicht zu unterschätzendes Moment für die Verbreitung der Tuberculose. Ich will nur die sogenannten „Schlafstellen“ erwähnen, in welchen ein grosser Theil der unverheiratheten arbeitenden Bevölkerung seine Nachtruhe halten muss. Sind dieselben schon an und für sich in Folge des beschränkten Raumes zu längerem Aufenthalt wenig geeignet,

so erhöht sich naturgemäss die Gefahr, je mehr Menschen in einem solchen Raume zusammengepfercht sind. Befindet sich unter ihnen nur ein mit Auswurf behafteter Schwindsüchtiger, so sind in diesen meistens dumpfen, vielleicht unreinlich gehaltenen, engen Räumen die besten Bedingungen zur Ansteckung der anderen Mitbewohner gegeben.

Eine nicht unbeträchtliche Anzahl unserer Patienten gab an, dass sie Jahre lang mit Lungenkranken in demselben Zimmer, ja sogar in demselben Bette geschlafen hätten, in mehreren Fällen bis kurz vor dem Tode des betreffenden Kranken.

Gewiss ist öfters die rauhe Nothwendigkeit die Triebfeder des Handelns; in vielen Fällen fehlt es aber an der nöthigen Einsicht und der Aufklärung der breiten Volksmassen über die grosse Ansteckungsfähigkeit des Auswurfes. Denn in unserem deutschen Vaterlande wenigstens sind die socialen Verhältnisse zur Zeit derart, dass jeder in einem vorgeschrittenen Stadium der Erkrankung befindliche unbemittelte Schwindsüchtige auf Kosten der Gemeinde ohne Schwierigkeit in öffentlichen Krankenhäusern Aufnahme finden kann, wodurch wenigstens die schlimmste Ansteckungsgefahr vermieden würde.

Von unseren Patienten haben sich 14 in der Schlafstelle, Wohnung bei schwindsüchtigen Hausleuten oder durch Zusammenschlafen mit Tuberculösen ihre Erkrankung zugezogen, während 7 Kranke das Krankenhaus als Infectionsquelle ansahen, in welchem sie theils als Krankenpfleger, theils als Kranke längere Zeit mit Lungenkranken in Berührung gewesen waren. Von ersteren kommen vier, von letzteren drei in Abrechnung, bei denen zugleich die Ansteckungsmöglichkeit im Elternhause vorlag, so dass bei im Ganzen 7 Procent unserer Kranken die wahrscheinliche directe Infectionsquelle in den Wohnungsverhältnissen lag. Jedoch auch von den vorher erwähnten Patienten gaben die meisten an, in unhygienischen Wohnungen zu leben.

Bei dem noch immer wogenden Streite über die Häufigkeit der Uebertragung der Perlsucht der Rinder auf den Menschen ist es von Interesse, dass nur einer unserer Patienten, also 0·5 Procent, und zwar ein Thierarzt seine Erkrankung auf häufige Berührung mit perlsüchtigen Thieren zurückführte.

Bei 21 unserer Patienten konnte eine bestimmte Infectionsquelle nicht festgestellt werden. Es sind hierunter alle die zusammengefasst, die nicht mit Bestimmtheit angaben, dass unter ihren Mitarbeitern Lungenkranke gewesen sind. Einige derselben beschuldigten staubige, schlecht ventilirte Fabrikräume, andere feuchte Wohnungen. Es ist aber wohl anzunehmen, dass ein Theil dieser Personen zu den durch die Arbeitsstätte Inficirten zu rechnen sein wird. Es ist sicherlich häufig, dass Arbeiter nicht wissen oder nicht darauf geachtet haben, dass sie mit

Lungenkranken zusammen waren. Zu dieser Beobachtung gehört immerhin eine gewisse Intelligenz; es wurde vermieden, so etwas in die Leute hineinzufragen. Jene oben genannten gaben dagegen ohne Weiteres an, dass manche ihrer Kameraden schwindsüchtig gewesen seien.

Man könnte den Einwurf machen, dass diese 10·5 Procent sich ihre Krankheit eventuell durch den Genuss der Milch tuberculöser Kühe zugezogen hätten. Sehr wahrscheinlich ist dieses nicht; die meisten unserer Patienten waren Männer, die nur wenig Milch zu trinken pflegen, während die Frauen in der Grossstadt vielfach pasteurisirte Milch erhalten oder dieselbe abzukochen pflegen. Auch unter den in dem oben genannten englischen Jahresbericht besprochenen 883 Tuberculosefällen konnte nur in einem Falle die wahrscheinliche Infectionsquelle in der Milch einer perlsüchtigen Kuh gefunden werden. Die Patientin, welche längere Zeit in grossen Quantitäten die Milch einer an Eutertuberculose erkrankten Kuh getrunken hatte, starb nach 6 monatlichem Krankenlager unter den Symptomen einer tuberculösen Meningitis.

Fassen wir das Ergebniss der Zusammenstellung noch einmal kurz zusammen, so erhalten wir als Infectionsquellen:

I.	Tuberculose der Familie	114	d. i.	57	Procent,
II.	Arbeitsstätte	50	„	25	„
III.	Wohnung u. s. w.	14	„	7	„
IV.	Ansteckung durch tuberculöse Thiere	1	„	0·5	„
V.	Unbekannte Ursache	21	„	10·5	„
		200	d. i.	100	Procent.

Unsere Patienten befanden sich im Alter zwischen 15 und 48 Jahren und zwar waren die meisten zwischen 20 und 25 Jahre alt.

Die Dauer des Zusammenseins derselben mit ihrer tuberculösen Infectionsquelle betrug im Durchschnitt 5·7 Jahre, also eine verhältnissmässig lange Zeit. Es stimmt hierzu die alte Erfahrung, dass die Ansteckung mit Tuberculose in der Regel nicht durch einmaliges Einathmen von Tuberkelbacillen geschieht, sondern dass eine längere Einwirkungszeit derselben bis zur eigentlichen Infection erforderlich ist.

Wie es bei den geringen Beschwerden, die im Beginn der Lungenschwindsucht vorhanden zu sein pflegen, nicht verwunderlich ist, suchen die meisten Kranken das Krankenhaus erst dann auf, wenn sich stärkere Beschwerden einstellen. So betrug bei unseren Patienten die Dauer der Erkrankung bis zur Aufnahme in die Kgl. Charité 2 Jahre und 2 Monate.

Was die Berufsverhältnisse anbetrifft, so konnten auch wir die Beobachtung machen, dass diejenigen Berufsclassen, welche hauptsächlich auf die Arbeit in geschlossenen Räumen und Werkstätten angewiesen sind,

der Tuberculose den grössten Tribut zahlen müssen. An erster Linie stehen die Metallarbeiter, Schlosser und Maschinisten mit 29; ihnen folgen die Kellner, Hausdiener, Kaufleute, Buchhalter, dann die Maurer, Tischler, Schriftsetzer, Maler und Schreiner. Günstiger stehen die Kutscher, Landarbeiter und Schlächter.

Von unseren 131 Männern waren über die Hälfte, nämlich 70, in grösseren Gewerbebetrieben (Fabriken u. s. w.) beschäftigt, in welchen die Möglichkeit der Ansteckung der Mitarbeiter eine besonders grosse ist.

Unter 69 Frauen stellten den grössten Krankheitscontingent die Dienstmädchen und Kellnerinnen mit 15, dann die Näherinnen und Schneiderinnen mit 8 Patienten. Annähernd die Hälfte, 30 Frauen, waren in den verschiedenen Fabrikbetrieben beschäftigt.

Welche Folgerungen können wir nun aus dieser statistischen Betrachtung für die Prophylaxe der gefährlichen Volkskrankheit ziehen?

Um zu erfahren, wo nicht nur aus Gründen der Humanität, sondern in gleichem Maasse auf Grund von wirthschaftlichen Ueberlegungen helfend und belehrend einzugreifen ist, ist das erste Erforderniss die Anzeigepflicht, wie wir sie bei der Bekämpfung anderer Infectionskrankheiten bereits in segensreicher Weise haben in Wirksamkeit treten sehen. Selbstverständlich würde es schwer durchzuführen sein, wollte man nun alle, selbst die leichtesten, erst im Beginn begriffenen Tuberculosefälle zur staatlichen Anzeige bringen; aber dieses ist ja auch nicht nöthig. In prophylaktischer Hinsicht müssen wir besonders darauf Werth legen, dass diejenigen Fälle, die nach dem Grade ihres Leidens und ihren sonstigen Verhältnissen eine zweifellose Gefahr für ihre Umgebung bilden, kenntlich und nach Möglichkeit unschädlich gemacht werden. Allerdings wird man sich hüten müssen, bei der praktischen Durchführung der Anzeigepflicht zu schroff vorzugehen, um aus der Maassregel weder ein Schreckmittel, noch eine unnöthige Plage zu machen. Auf der jüngsten Berliner Tuberculoseconferenz wurde daher vorgeschlagen, bei Erkrankung von Privatpersonen eine freiwillige Anzeige durch die behandelnden Aerzte einzuführen. Es soll dann zunächst den Kranken selbst und ihrer Umgebung überlassen bleiben, die erforderlichen Maassnahmen gegen die Verbreitung der Krankheit zu treffen; erst wo sich das nicht ausreichend erweist, sollen die Behörden eingreifen. Ob die freiwillige unentgeltliche Anzeige genügt, oder ob es angebrachter ist, Prämien für die Ermittelung der Krankheit auszusetzen, wird praktisch erprobt werden müssen.

Dass die allgemeine Anzeigepflicht und die darauf beruhenden Vorbeugungsmaassregeln durchführbar sind, beweisen die guten Früchte, welche dadurch in den Vereinigten Staaten speciell in New-York gezeitigt wurden, wo im Laufe der letzten Jahre die Tuberculosesterblichkeit

um 30 Procent zurückgegangen ist. In mehreren fremden Ländern und auch in einzelnen deutschen Bundesstaaten ist eine mehr oder weniger ausgedehnte Anzeigepflicht für Tuberculose bereits eingeführt, ohne dass sich daraus irgend welche Unzuträglichkeiten ergeben hätten. So muss im Königreich Sachsen jeder Fall von vorgeschrittener Tuberculose gemeldet werden, der in Rücksicht auf seine Wohnungsverhältnisse seine Umgebung hochgradig gefährdet.

In den Vereinigten Staaten von Nord-Amerika speciell in New-York besteht seit 1897 die allgemeine Anzeigepflicht. Hier muss der beamtete Arzt bei den Tuberculösen genaue Ermittelungen anstellen, ob Tuberkelbacillen im Auswurf vorhanden sind; er ertheilt mündliche Belehrung über die Natur des Leidens, seine Ansteckungsgefahr und giebt Rathschläge für das weitere Verhalten.

In Canada dürfen Kinder, die an Tuberculose erkrankt sind, ebenso wie bei anderen Infectionskrankheiten, die Schule nicht besuchen.

In Norwegen ist durch ein Gesetz vom 8. V. 1900 den Gesundheitscommissionen sogar das Recht zugestanden, eine zwangsweise Einlieferung der Erkrankten in ein Krankenhaus zu bestimmen. Anzeigepflichtig sind hier nur die Fälle, welche mit solchen Absonderungen verbunden sind, von denen eine Ansteckungsgefahr zu befürchten ist. Nach erfolgter Anzeige müssen die Behörden sofort die nothwendigen prophylaktischen Anordnungen treffen.

In Manchester besteht eine freiwillige Anzeige (wofür jeder Arzt Mk. 2.50 erhält); ausserdem stellt die Stadt bei unbemittelten Kranken unentgeltlich einen Consilarius, der auch den Auswurf untersucht. Jeder Kranke erhält eine kurze Belehrung über die besten prophylaktischen Mittel gegenüber seiner Umgebung, ferner Speiflaschen und japanische Papiertaschentücher.

Besonders wichtig wird die Anzeigepflicht für öffentliche Anstalten sein, bei denen die Gefahr der Ausbreitung der Krankheit wegen des Zusammenwohnens vieler Menschen in gemeinsamen Räumen eine erhöhte ist. Verhältnissmässig leicht wird sie durchzuführen sein in solchen Anstalten, die ihre Bewohner nicht häufig wechseln wie in Waisen-, Siechen-, Armenhäusern, Erziehungsanstalten, Pensionaten, Schulen, Klöstern und Krankenhäusern, schwieriger in Gast- und Logierhäusern, Herbergen und Schlafstellen.

Für eine Fernhaltung der Tuberculose aus der Armee ist wohl in allen Culturstaaten bereits in hinreichender Weise gesorgt. Durch die allmählich immer mehr zunehmende Einführung von Schulärzten wird in absehbarer Zeit hoffentlich auch für unsere heranwachsende Jugend bald das gleiche Ziel erreicht werden.

Im Allgemeinen wird es vielleicht hinreichend sein, die Anzeigepflicht auf jeden Todesfall an Tuberculose sowie jeden Fall von vorgeschrittener Lungen- und Kehlkopftuberculose zu beschränken, welcher eine offenbare Ansteckungsgefahr für seine Umgebung bedeutet.

Naturgemäss ist die Gefahr entsprechend der Form und dem Entwickelungsgrade des Leidens sowie den socialen Verhältnissen des Erkrankten wesentlich verschieden. Ist der Kranke in der Lage und gewillt, bestimmte Vorsichtsmaassregeln zu beachten, so ist die Infectionsgefahr verhältnissmässig gering, während das Gegentheil der Fall ist, wenn der Erkrankte gezwungen ist, mit zahlreichen anderen Personen in geschlossenen Räumen, Werkstätten oder Fabriken zusammen zu leben, zu arbeiten und zu schlafen.

Auch der Beruf spielt für die Gefahr der Uebertragung insofern eine wichtige Rolle, je grösser der Kreis derjenigen ist, mit denen der Erkrankte täglich in Berührung kommen muss. Bureaubeamte, Ladenbediente, Lehrer oder Geistliche werden mehr zur Verbreitung der Tuberculose beitragen können, als der allein in seiner Werkstatt thätige Arbeiter.

Aus der Forderung einer Anzeigepflicht für Tuberculose ergiebt sich ohne Weiteres die Frage, was soll mit den auf diese Weise zur Kenntniss der Behörde gebrachten Schwindsüchtigen geschehen?

Bei den besser gestellten Classen wird die Kenntniss der Ansteckungsgefahr und eine zweckentsprechende Belehrung in den meisten Fällen wohl genügen, um dieselben aus eigenem Antriebe zu veranlassen, für zweckentsprechende Vorbeugungsmaassregeln Sorge zu tragen. Schwieriger gestaltet sich die Frage, was für eine Fürsorge für die zahlreichen, den unbemittelten Ständen Angehörigen getroffen werden soll.

Während Dank der in grossartigem Maassstabe in's Leben gerufenen Heilstättenbewegung für die im beginnenden Stadium der Erkrankung befindlichen Tuberculösen in mannigfaltiger Weise durch Lungenheilstätten, Erholungsstätten, Genesungsheime und Volksheilstätten gesorgt ist, besteht leider noch eine Lücke der humanitären Antituberculosebestrebungen in dem Mangel an geeigneten Unterkunftsstätten für die vorgeschritten Erkrankten. Bestimmungsgemäss sollen in den Lungenheilstätten nur Leichterkrankte Aufnahme finden, die sich im ersten Stadium befinden und verhältnissmässig geringe Krankheitserscheinungen darbieten, da man in dreimonatlicher Behandlung eine möglichst langdauernde Wiederherstellung der Arbeitsfähigkeit zu erzielen hofft, was natürlich nur bei beginnenden Phthisen erhofft werden kann.

Betrachten wir aber die Heilstättenfrage von dem Standpunkte aus, wer am hauptsächlichsten zur Verbreitung der Tuberculose beiträgt, so sind es nicht die jetzigen Heilstättecandidaten, sondern gerade Diejenigen,

welche von der Heilstättenfürsorge wegen zu vorgeschrittener Erkrankung ausgeschlossen sind. Ein reichlich Auswurf absondernder Arbeiter, der mit 20 Collegen in einer dumpfen, staubigen Werkstatt zusammen arbeitet, trägt sicherlich mehr zur Verbreitung der Tuberculose bei, als 20 Leichterkrankte, die nur Morgens geringen Auswurf haben. Wird es nicht auch vom allgemeinen volkswirthschaftlichen Standpunkte aus rationell erscheinen, diese eigentlichen Krankheitsherde zu beseitigen, welche uns die weit grössere Anzahl der jetzigen Heilstättecandidaten erst liefert?

Selbstverständlich kann bei der Pflege und Absonderung der vorgeschrittenen Lungenkranken nicht der zahlenmässig nachweisbare und in die Augen fallende Heilungserfolg wie in den beginnenden Fällen erzielt werden. Betrachten wir aber das Endbestreben, die Verbreitung der Tuberculose einzuschränken, so ist die Absonderung und Pflege der Schwererkrankten sicherlich eine mindestens ebenso dankbare und sogar wichtigere Aufgabe für die allgemeine Volkswohlfahrt, wie die Heilung der Leichterkrankten.

Für die im späteren Stadium der Erkrankung befindlichen Tuberculösen sind bereits in einigen Städten unter dem Namen „Tuberculose-Heime und -Spitäler“ besondere Pflegestätten errichtet worden; doch leider noch lange nicht in genügender Anzahl. Befinden sich doch nach ungefährer Schätzung Dettweiler's allein im Deutschen Reiche über 1200000 Tuberculöse; von diesen sterben im Durchschnitt jährlich etwa 87000 Menschen im Alter von 15 bis 60 Jahren allein an Lungentuberculose, während nach dem Bericht des Kais. Reichsgesundheitsamtes bei ungefähr 226000 erwachsenen Personen das tuberculöse Leiden so weit vorgeschritten ist, dass Krankenhausbehandlung nothwendig wäre.

Gewiss liefern die in den letzten 8 Jahren seit Gründung des Deutschen Centralcomités zur Errichtung von Heilstätten für Lungenkranke in's Leben gerufenen etwa 60 Volksheilstätten neben ca. 20 Privatanstalten, die zusammen alljährlich das stattliche Heer von mindestens 20000 Kranken einer 3 monatlichen Cur unterziehen können, einen schlagenden Beweis für die Begeisterung und Energie, mit welcher der Kampf gegen diese gefährlichste Volkskrankheit in allen Theilen unseres deutschen Vaterlandes geführt wird. Bei Betrachtung der grossen Verbreitung der Tuberculose leuchtet es jedoch ohne Weiteres ein, dass das bisher geleistete, speciell was die im vorgeschrittenen Stadium betrifft, bei Weitem nicht ausreichend ist. Wie gross die Zahl der Letzteren ist, zeigt die Statistik der Berliner Poliklinik für Lungenkranke. Unter ca. 16000 Patienten wurden nur ca. 5000 für die Heilstättenbehandlung geeignet gefunden; bei fast 70 Procent der Erkrankten war der Lungenprocess bereits so vorgeschritten, dass dieselben nicht mehr als passend

befunden werden konnten. Gerade diese aber, die tagtäglich den Verderben bringenden Krankheitsstoff auf ihre Umgebung übertragen und am meisten zur Verbreitung der Tuberculose beitragen, verdienen bei der Prophylaxe der mörderischen Volkskrankheit eine besondere Beachtung.

Am zweckentsprechendsten würde analog den Lepraheimen die Errichtung eigener Tuberculosespitäler in waldiger Gegend, in der Nähe grosser Städte oder, wo dieses nicht angängig ist, die Errichtung besonderer Tuberculosestationen an den allgemeinen Krankenhäusern sein. Wünschenswerth würde es auch erscheinen, aus einigen der jetzt bestehenden Lungenheilstätten Absonderungsstätten für die ernster kranken Tuberculösen zu machen oder besondere Stationen für die Letzteren den jetzigen Lungenheilstätten anzuschliessen.

Gewiss hat die jetzige Art der Heilstättenbehandlung ihren grossen Werth. Wir dürfen uns aber nicht darüber im Unklaren bleiben, dass auch in den Heilstätten nicht immer die vollständige Heilung erzielt wird, sondern meistens nur eine erhebliche Besserung. Und wenn diese Leute dann wieder in ihre elenden Verhältnisse, in ihr Misère zurückkehren, so schwindet gewöhnlich über kurz oder lang die gewonnene Besserung und das alte Leiden kehrt von Neuem wieder. Nach einer Statistik des Kais. Gesundheitsamtes gehen jährlich 72 Procent als gebessert und arbeitsfähig aus den Heilstätten heraus; nach 3 Jahren sind nur noch 29 Procent arbeitsfähig, da die Pfleglinge in dieselben ungünstigen Wohnungs-, Ernährungs- und Arbeitsverhältnisse zurückkommen, welche wenigstens mittelbar zur Entwickelung des Leidens beigetragen haben. Wenn man nun den Charakter der Heilstätten in der Weise änderte, dass nur schwere Tuberculosefälle aufgenommen würden, dann wird zwar die Statistik Anfangs ungünstiger werden; prophylaktisch aber ist es ein überaus wichtiger Gesichtspunkt, dass zahlreiche gefährliche Infectionsherde aus der Allgemeinheit ausgeschalten werden. Indem man die philanthropische Seite der Hilfsbereitschaft für diese Kranken in den Vordergrund stellte, könnte man diese Anstalten nach v. Leyden's Vorschlag als „Krankenhäuser“ oder selbst „Heilstätten“ für schwere Lungenkranke in vorgeschrittenen Stadien nennen. Auch in diesen würden noch manche Besserungen zu erzielen sein und sie bleiben immer „Krankenhäuser“ keine „Sterbehäuser“.

Wegen der hohen Kostenfrage wurde auf der jüngsten Berliner Tuberculoseconferenz der Vorschlag gemacht, auf die Landesversicherungsanstalten einen Theil der Kosten der Invalidenheime für Tuberculöse abzuwälzen. Die Erfahrungen, die die Landesversicherungsanstalt in Berlin, welche als erste eine eigene Anstalt für invalide Brustkranke errichtete, damit gemacht hat, sind ganz günstige. Zur Aufnahme sind in erster

Linie die ganz schweren Fälle geeignet, die etwa noch $^3/_4$ bis 1 Jahr zu leben haben. Dadurch werden die Kosten geringer und es regelt sich auch die Frage der Familienunterstützung leichter, da den Angehörigen nicht der Ernährer geraubt, sondern eine Last abgenommen wird.

Wenn wir die grosse Anzahl von Fabriken und grösseren Gewerbebetrieben in Betracht ziehen, die heutzutage besonders in den Grossstädten die Hauptmasse der Bevölkerung beschäftigen, so kann es uns nicht Wunder nehmen, dass die Arbeitsstätte in einer nicht unerheblichen Zahl der Fälle die Infectionsquelle für Tuberculöse bildet. Für die allgemeine Volksgesundheit ist daher die hygienische Gestaltung der Fabrikbetriebe von einem besonderen Interesse. Betrachten wir die Verhältnisse näher, so finden wir in einem mehr oder weniger grossen Raume bis zu 100 und mehr Personen fast den ganzen Tag über beschäftigt. Neben der in vielen Fällen vorhandenen schlechten Beschaffenheit der Arbeitsräume in Folge Mangels an Licht und Luft wirken Metall-, Holz- und Steinstaub, welche erfahrungsgemäss eine Disposition zur Tuberculose hervorrufen, während längerer Zeit schädigend auf die Lungen ein; eine ähnliche ungünstige Wirkung haben ungenügende Arbeitspausen und allzu lange Arbeitszeit besonders in geschlossenen Arbeitsräumen.

Eine weit grössere Gefahr als durch die todte Materie droht dem Arbeiter von Seiten seiner lungenkranken Arbeitsgenossen durch Vermittelung des die Ansteckung in erster Linie übertragenden Auswurfs, der nicht nur in seinem natürlichen schleimflüssigen, sondern auch im eingetrockneten Zustande gefährlich bleibt und mit dem Staub aufgewirbelt eine nicht zu unterschätzende Ansteckungsmöglichkeit bildet. Während der Staat durch eine dauernde Beaufsichtigung der Gewerbebetriebe und Fabrikanlagen und durch die gesetzlich eingeführten Unfallverhütungsvorschriften eine Gefährdung der Arbeiter durch äussere Gewalten möglichst von demselben fern zu halten sucht, fehlt dem grossen Arbeitsstande zur Bekämpfung der Tuberculose, seines gefährlichsten Feindes, der jährlich allein in Deutschland fast hunderttausend Menschen dahinrafft, bis jetzt noch der mächtige Schutz des Staates.

Und doch erscheint eine genaue sanitäre Ueberwachung der Gewerbebetriebe sowohl im Interesse des Einzelnen wie der Allgemeinheit dringend nothwendig und verhältnissmässig leicht durchführbar. Da die Hauptansteckungsgefahr bei der Tuberculose in den reichlich Auswurf absondernden Personen liegt, so würde es in erster Linie darauf ankommen, diese von den gesunden zu trennen.

Wie aus unserer statistischen Untersuchung hervorgeht, gaben von 100 in grösseren Gewerbebetrieben beschäftigten Patienten nicht weniger als 75 an, dass sich unter ihren Arbeitscollegen solche mit Husten und

Auswurf befanden. Da bei 25 derselben ausserdem noch hereditäre Belastung vorlag, so konnten wir immerhin bei 50 Patienten, also der Hälfte derselben, in der Arbeitsstätte die wahrscheinliche Infectionsquelle der Krankheit erblicken. Andere Statistiken ergeben einen ähnlichen hohen Procentsatz für die durch ihre Arbeitsstätte inficirten Lungenkranken. So leiden nach Bielefeld von allen männlichen Arbeitern aus dem Hütten- und Bergbauwesen, die bis zum Alter von 30 Jahren invalide werden, mehr als die Hälfte an Tuberculose.

Um die Gefahr der Ansteckung der noch gesunden durch die erkrankten Arbeiter herabzusetzen, würde eine in bestimmten Zeiträumen zu wiederholende ärztliche Untersuchung sämmtlicher Mitglieder der betreffenden Arbeitsstätte nothwendig sein. Die unheilbaren Tuberculösen würden am besten in den oben besprochenen Pflegestätten für vorgeschrittene Erkrankte oder in besonderen Invalidenheimen untergebracht. Die im ersten Stadium der Tuberculose befindlichen Kranken müssten entweder den Lungenheilstätten und Sanatorien zugeführt oder unter strenger Innehaltung der hygienischen Vorschriften getrennt von den gesunden Arbeitern in besonderen Werkstätten mit leichteren Arbeiten beschäftigt werden. Zu letzterer Maassregel, die sich durch die verhältnissmässige Leichtigkeit, mit welcher sie wenigstens bei grösseren Betrieben in der Praxis durchführbar sein wird, auszeichnet, kann um so eher gerathen werden, als durch eine kürzlich von Hammer[1] veröffentlichte statistische Arbeit festgestellt ist, dass der wirthschaftliche Erfolg bei diesen beiden Behandlungsmethoden keine beredte Sprache zu Gunsten der Heilstättenbehandlung führt; denn auch ohne Anstaltsbehandlung geben die initialen Tuberculosen bei zweckmässigem sonstigen Regime eine relativ gute wirthschaftliche Prognose. Es ist eine bekannte Erfahrung, dass gerade unter der Arbeiterbevölkerung ein Spitzenkatarrh unter indifferenter Behandlung allein dadurch, dass der Patient eine Zeit lang seine Arbeit aussetzt, die staubigen Fabrikräume meidet und so vorübergehend unter etwas günstigeren hygienischen Verhältnissen lebt, recht häufig in kurzer Zeit ausheilt. Diese schnellen Heilungen scheinen bei der Arbeitertuberculose deshalb häufiger beobachtet zu werden als bei der Tuberculose der besseren Stände, weil der an körperliche Thätigkeit gewöhnte, den Witterungsverhältnissen trotzende, abgehärtete Arbeiter geringere Disposition zur Erkrankung besitzt.

Neben der Absonderung der erkrankten Arbeiter würde eine weitere Aufgabe der Aufsichtsorgane in einer genauen sanitären Ueberwachung der Gewerbetriebe bestehen, wobei besonders auf die Aufstellung von

[1] *Münchener med. Wochenschrift.* 1902. Nr. 26.

Spucknäpfen in den Arbeitsräumen, Reinlichkeit, Lüftung und Vermeidung von Staub, kurz alle diejenigen hygienischen Maassnahmen zu achten ist, welche nach unserer heutigen Kenntniss zur Verhütung der Tuberculose nothwendig sind. Es ist nicht zu glauben, in wie vielen selbst unserer besseren Fabriken noch keine Spucknäpfe aufgestellt sind. Die Arbeiter müssten ferner über die Verbreitung der Tuberculose und die Zweckmässigkeit der getroffenen Einrichtungen unterrichtet werden.

Einen beachtenswerthen Vorschlag zur Herabsetzung der Verbreitung der Tuberculose in Arbeitssälen, Bureaux u. s. w. machte Flügge-Breslau auf der jüngsten Berliner Tuberculose-Conferenz. Während früher die sogen. Stäubcheninfection als die wichtigste Art der Uebertragung der Tuberculose angesehen wurde, hat bekanntlich er zuerst darauf hingewiesen, dass eine mindestens ebenso wichtige Ursache für den Gehalt der Athmungsluft an Tuberkelbacillen in der Zerstreuung ausgehusteter Tröpfchen besteht. Die von der kranken Lunge abgesonderten Schleimpartikel werden mit ihrer infectiösen Beimengung beim Sprechen oder Husten in Tröpfchenform losgelöst und mit dem Luftstrom hinaus befördert. Um diese Infectionsmöglichkeit herabzusetzen, sind daher die Kranken anzuweisen, heftiges Husten bei offenem Munde möglichst zu vermeiden, bei Hustenstössen sich auf Armlänge von anderen Menschen fern zu halten, den Kopf abzuwenden und die Hand oder das Taschentuch vor den Mund zu halten. Da die ausgehusteten Tröpfchen meist nicht weiter als 1^m in horizontaler Richtung geschleudert werden, so empfiehlt Flügge, dass in den Arbeitsräumen der Abstand zwischen je zwei Köpfen mindestens 1^m betragen soll. Zu diesem Zwecke will er an Schreibpulten, an denen sich zwei Personen gegenübersitzen, in der Mitte eine verticale Glaswand bis $^1/_2{}^m$ über Kopfhöhe und soweit es der Betrieb erlaubt, zwischen benachbarten Arbeitern eine trennende Zwischenwand anbringen.

Die aus der Tröpfcheninfection entstehende Gefahr muss für Gesunde, die sich längere Zeit in der Nähe eines stark hustenden Tuberculösen aufhalten, als eine sehr erhebliche geschätzt werden. Unsere Statistik zeigt gleichfalls, dass in Bureaux, Werkstätten, Schlafstellen und Herbergen, in welchen Gesunde sich längere Zeit zusammen mit viel Auswurf absondernden Tuberculösen aufgehalten haben, die Ansteckungen ziemlich häufig vorkamen. Wie viel könnte hier geholfen werden durch eine Belehrung der breiten Volksschichten über die Gefahr der Benutzung von Schlafräumen und engen, schlecht ventilirten Arbeitsstätten zusammen mit Schwindsüchtigen!

Während die zur sanitären Ueberwachung der Gewerbebetriebe erforderlichen Maassnahmen sich verhältnissmässig leicht ohne allzu grosse

Kosten durchführen lassen, bietet die Sanirung der Wohnungsverhältnisse der unbemittelten Classen grössere Schwierigkeiten.

Unser Hauptbestreben bei der Bekämpfung der Tuberculose muss stets dahin gerichtet sein, den Auswurf der Erkrankten als Infectionsquelle zu eliminiren. So unschädlich der in einem zweckmässigen Spucknapfe oder Speiglase aufgefangene Auswurf ist, so gefährlich wird derselbe, wenn er auf den Fussboden geworfen, dort eintrocknet und verstäubt; doppelt gefährlich aber wird er, wenn in den dunkeln, überfüllten Räumen der Armen das Sonnenlicht die Bacillen nicht abtödten kann. Daher sind die überfüllten Wohnungen geradezu als die Brutstätten der Tuberculose anzusehen. Ein erschreckendes Bild der in den Grossstädten herrschenden Wohnungsmisère ergiebt der vor Kurzem herausgegebene amtliche Bericht über die Berliner Wohnungsverhältnisse. 43 Procent aller vorhandenen Wohnungen bestehen darnach nur aus einem Raume. Wohnungen, nur aus einer Küche bestehend, beherbergen bis zu 12 Personen. In 250 Fällen waren in einer solchen Küche vier Menschen untergebracht. In einem Falle hausten in einem heizbaren Zimmer nicht weniger als 13 Personen. Nun male man sich nur einmal aus, wie sich unter solchen hygienischen Verhältnissen die Lage eines Schwindsüchtigen gestaltet! Wie ist es denkbar, dass ein hülfloser Kranker unter diesen Umständen seinen Auswurf so beseitigen kann, dass er seine Mitbewohner nicht in hohem Grade gefährdet? Oft bleibt die Ansteckung nicht auf die einzelne Familie beschränkt, sondern greift in dichtbewohnten Miethshäusern auf benachbarte Familien über. So hat kürzlich Ch. Proka in einer Arbeit (über die Tuberculoseherde in Bukarest) statistisch ermittelt, in welchen Strassen und Häusern der Stadt die Fälle von Tuberculose gehäuft oder nach einander vorkamen und eine Liste der Krankheitsherde aufgestellt, damit durch geeignete hygienische Maassregeln dem Fortschreiten der gefährlichen Krankheit entgegen gearbeitet werden könne.

In anerkennenswerther Weise sind von Seiten des Staates und mancher Grossindustriellen keine Kosten gescheut worden, um durch den Bau hygienisch angelegter Beamten- und Arbeiterhäuser der Wohnungsnoth zu steuern. Dass auf diesem Gebiete im Interesse der allgemeinen Wohlfahrt und der Wehrkraft des Volkes noch viel geschehen muss, zeigt uns deutlich die Berliner Wohnungsstatistik. Ohne eine umfassende Besserung der Arbeiterwohnungsverhältnisse ist und bleibt eben der Kampf gegen die Tuberculose ein aussichtsloser. Auch die aus den Heilstätten als wesentlich gebessert oder geheilt Entlassenen erleiden, wenn sie in ihre alten ungünstigen Wohnungs- und Arbeitsverhältnisse zurückkehren, in der Mehrzahl der Fälle eine spätere Verschlimmerung ihres Leidens.

Die Beseitigung der überfüllten dumpfen Wohnungen der Armen bildet daher das wirksamste Schutzmittel gegen die Verbreitung der Tuberculose; doch ist dieses Ziel nur zu erreichen durch die gemeinsame Arbeit aller Factoren in Staat und Gemeinde. Die Gemeinsamkeit ist gewährleistet durch die Parteilosigkeit der Aufgabe.

Als das Erstrebenswertheste ist entschieden das von einigen Grossindustriellen angewandte System der Einfamilienhäuser zu bezeichnen, die möglichst mit etwas Gartenland umgeben sind. Die Arbeiter erhalten dafür einen mässigen Gehaltsabzug derart, dass das Häuschen nach etwa 20 Jahren in ihren Besitz übergeht. Auf diese Weise kann nicht nur eine den hygienischen Anforderungen genügende Wohnung geschaffen werden, sondern es wird zugleich auch die sociale Lage des Arbeiters gehoben. Es entsteht ein gesunder, arbeitsfreudiger Arbeiterstand, der sich in seinem eigenen Heime wohl fühlt und mit seiner Lage zufrieden ist. Ein solcher aber bildet die beste Schutzwehr des Staates gegen alle Bestrebungen der Umstürzler und eine Stütze für Thron und Altar.

Leicht wird uns, wie wir sehen, der Kampf gegen die Tuberculose, diesen Erbfeind der Menschheit, nicht gemacht. Grosse Opfer an Arbeit und Geld, an Schaffensfreudigkeit und Ausdauer müssen gebracht werden. Der Staat und die Gemeinde, der Arbeitgeber und die Arbeiter selbst, alle Stände und Gesellschaftsclassen müssen ihre besten Kräfte einsetzen zur Erreichung des gesetzten Zieles, zur Erhaltung und Erhöhung von Wohlstand, Gesundheit und Wehrkraft des Volkes.

Doch der Kampf ist nicht aussichtslos. Wie uns die Erfahrung der letzten Jahre gezeigt hat, ist es möglich, einer Infectionskrankheit Herr zu werden. Seit der allgemeinen Einführung der Impfpflicht haben die Pocken ihre Bedeutung als verheerende Volksseuche verloren. Die als „Würgengel der Kinder" gefürchtete Diphtherie hat den grössten Theil ihres Schreckens eingebüsst, seitdem das Diphtherieheilserum seinen Siegeszug begonnen hat. Auch bei der Leprakrankheit, die im Mittelalter so starke Verheerungen in Europa verursachte, ist es durch die Isolirung der Kranken gelungen, der entsetzlichen Seuche Herr zu werden.

Wenn uns nicht alles täuscht, so haben wir auch die besten Aussichten, der tückischsten aller Volkskrankheiten, der Tuberculose Herr zu werden. Wie die beständige und nicht unerhebliche Abnahme der Tuberculosesterblichkeit in den letzten Jahren zeigt, sind die bisherigen Antituberculosebestrebungen nicht vergeblich gewesen. Nach den amtlichen Statistiken starben in Preussen von je 10000 Lebenden im Jahre 1890 an Tuberculose 28·11; im Jahre 1895 fiel die Zahl auf 23·26, im Jahre 1899 weiter auf 20·71 Personen.

Diese Thatsache giebt unserer Hoffnung eine feste Unterlage und lässt uns mit freudigem Blicke und zuversichtlichem Vertrauen in eine, wenn auch vorläufig noch ferne Zukunft schauen, die von dieser Seuche befreit sein wird. Wir dürfen daher nicht erlahmen in dem Kreuzzuge gegen den gefürchteten Feind, sondern müssen, nachdem wir die Ueberzeugung gewonnen haben, dass der eingeschlagene Weg der richtige ist, alle Mittel aufbieten, die uns zur Bekämpfung der Tuberculose zu Gebote stehen, dann kann der erhoffte Erfolg nicht ausbleiben.

Zum Schlusse ist es mir eine angenehme Pflicht, Hrn. Stabsarzt Dr. Kleine für die Unterstützung bei dieser Arbeit meinen ergebensten Dank auszusprechen.

[Aus dem Institut für Infectionskrankheiten in Berlin.]
(Director: Geh. Med.-Rath Prof. Dr. R. Koch.)

Zur Frage der Differenzirung einzelner Hefearten mittels der Agglutinine.

Von

Dr. **Albert Schütze,**
Assistenten am Institut.

In dem Phänomen der Agglutination und Präcipitation haben wir zwei Mittel in der Hand, welche die Differenzirung von Bakterien, die bisher ihrer Art und Stellung nach noch nicht genau gekennzeichnet waren, auf sicherem Wege gestatten. Während wir den Vorgang der Agglutination als eine Zusammenballung oder Verklumpung von Bakterien unter dem Einflusse des Serums von Thieren, welche mit demselben Mikroorganismus behandelt worden waren, aufzufassen haben, verstehen wir unter Präcipitation eine Niederschlagsbildung oder Ausfällung eiweisshaltiger Substanzen durch das Serum von Thieren, denen das gleiche Material einverleibt worden war. Verdanken wir die Entdeckung der Agglutinine Gruber und Durham, so ist die Auffindung der Präcipitine an die Namen von R. Kraus, Tchistovitch und Bordet geknüpft, von welchen der Erste fand, dass in keimfreien Filtraten aus Cholera-, Typhus- und Pestbouillonculturen bei Zusatz von homologem Serum specifische Niederschläge entstehen können, und die beiden Letzteren den Nachweis lieferten, dass das Serum von Kaninchen, welche mit dem Eiweiss einer anderen Thierart behandelt worden waren, in diesem zur Injection verwandten Material Präcipitine erzeugt. Die nun im Anschluss an diese Experimente von A. Wassermann zur Differenzirung von menschlichem und thierischem Eiweiss in Vorschlag gebrachte biologische Methode[1], durch welche das Princip

---

[1] *Verhandlungen des Congresses für innere Medicin.* April 1900. S. 501.

für alle weiteren Arbeiten auf diesem Gebiete gegeben war, hatte mir dann den Versuch gerechtfertigt erscheinen lassen, ob es gelingt, auf gleichem Wege mit Hülfe der Präcipitine eine Unterscheidung einiger im Handel vorkommenden Hefearten zu treffen, nachdem es sich gezeigt hatte, dass sich durch Injectionen einer Hefeeiweisslösung in dem Serum der Versuchsthiere präcipitinbildende Substanzen erzeugen lassen.[1] Es hat sich nun aus unseren Experimenten ergeben, dass die in der obergährigen, in der untergährigen, in der Getreide- und in der Kartoffelhefe enthaltenen Eiweissstoffe ihrer Natur nach gleichartig sind, oder wenigstens einander so ausserordentlich nahe stehen müssen, dass auch mit Hülfe dieser biologischen Methode keine Differenzirung erreicht werden konnte.[2]

Unter diesen Umständen war der Gedanke naheliegend, ob es vielleicht durch Anwendung der Agglutinine gelänge, zu einer Differenzirung der gleichen Hefearten, welche mir wiederum in liebenswürdigster Weise von Hrn. Geh. Reg.-Rath Prof. Dr. Delbrück aus dem hiesigen Institut für Gährungsgewerbe überlassen wurden, zu gelangen, um so mehr, als gerade die Hefe wegen ihrer den Zellleib einschliessenden Membran zur Auslösung des Agglutinationsphänomens besonders geeignet erschien. Aehnliche Experimente sind nun, wie eine Durchsicht der Litteratur ergiebt, von Skchiwan[3], Bisserié[4], Thomas, Defalle[5] und namentlich von E. Malvoz[6] und Sanfelice[7] ausgeführt worden, welche die Eigenschaften des Serums der mit Blastomyceten behandelten Thiere studirt haben. So hat Malvoz bereits nach einer intraperitonealen Injection von 2 ^{ccm} Emulsion einer Hefeart in dem Serum eines hiermit behandelten Kaninchens agglutinirende Werthe in Höhe von 1:30 bis 1:40 erhalten, während normales Serum im Verhältniss von 1:1 nur sehr schwach agglutinirte. Nach den Experimenten von Thomas, welcher mehrere Monate hindurch Kaninchen subcutan die gleiche Hefe injicirte, erfuhr der Titer eines solchen Serums entsprechend der längeren Dauer des Verfahrens keine nennenswerthe Erhöhung, indem der Werth von 1:50 bezw. 1:90 gegenüber einer aus einem Epitheliom isolirten Art niemals

[1] Vgl. *Sitzungsbericht der Gesellschaft der Charité-Aerzte.* 12. Decbr. 1901.

[2] Vgl. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1902. Nr. 45.

[3] Skchiwan, Sort des levures dans l'organisme. *Annales de l'Inst. Pasteur.* 1899. p. 770.

[4] Bisserié, *Société de biologie.* 23. février 1901.

[5] W. Defalle, *Annales de l'Institut Pasteur.* Août 1902.

[6] E. Malvoz, *Ann. de la Société médico-chirurgicale de Liège.* juin 1901. — *Centralblatt für Bakteriologie.* 1901. Bd. XXIX. Nr. 17.

[7] F. Sanfelice. Ueber die Immunität gegen Blastomyceten. *Centralblatt für Bakteriologie.* Bd. XX. S. 219 ff.

überschritten wurde, während das Serum der ebenso häufig mit Einspritzungen von Typhusbacillen behandelten Kaninchen einen agglutinirenden Werth von 1:50000 diesem Mikroorganismus gegenüber aufwies.

Wir gingen nun so vor, dass wir uns von der obergährigen, untergährigen, Getreide- und Kartoffelhefe jedes Mal eine frische Aufschwemmung bereiteten, indem wir 5 grm einer jeden Hefeart mit 20 ccm physiologischer Kochsalzlösung in einem sterilen Mörser verrieben, und die in ein Erlenmeyer'sches Kölbchen gefüllte Emulsion $^1/_2$ Stunde in den Schüttelapparat stellten. Dann wurden von dieser Flüssigkeit einem jeden Kaninchen 4 bis 5 ccm in Abständen von 3 bis 4 Tagen, entsprechend dem Befinden der Thiere, langsam subcutan injicirt, und diese Menge gleichzeitig zwecks Vermeidung des Auftretens von grösseren Infiltraten und Abscessen vorsichtig unter der Haut verrieben. Das Serum der Thiere, welche diese Art der Einverleibung gut vertrugen und nach einer in einem Zeitraum von etwa 4 Wochen erfolgten Gesammtinjection von 30 bis 40 ccm .6 Tage nach der letzten Einspritzung entblutet wurden, wurde nun in folgender Weise auf seine Hefezellen agglutinirende Eigenschaft geprüft. Um Irrthümer in der Beurtheilung des Ausfalles der Agglutinationsprobe zu vermeiden, mussten wir die Verdünnung der Hefeemulsion so wählen, dass innerhalb derjenigen Zeit, während welcher der Agglutinationsvorgang im Brütschrank bei 37° beobachtet wurde, also während 60 Minuten, die Röhrchen, welche die Hefelösung allein ohne Serumzusatz enthielten, nach einer Stunde in den Reagensgläschen keinen Bodensatz zeigten. Es war also ein genaues quantitatives Arbeiten erforderlich. Auf Grund wiederholt vorgenommener Versuche kamen wir nun zu dem Resultat, dass es das Zweckmässigste sei, unsere Verdünnungen folgendermaassen herzustellen: Von der durch Verreiben von 5 grm der zu untersuchenden Hefeart in 20 ccm physiologischer Kochsalzlösung, also in einem Verhältniss von 1:4 bereiteten Emulsion wurden 0·1 ccm auf 10 ccm der gleichen Lösung aufgefüllt, und je 5 ccm dieser Flüssigkeit mit 0·5 und 1·0 ccm von dem Serum der Kaninchen, welche mit der gleichen Hefe, also der aus der homologen Art gewonnenen Emulsion (1:4) behandelt worden waren, versetzt. In eine Anzahl von Controlröhrchen wurde die gleiche Dosis normalen Kaninchenserums zu derselben Hefeverdünnung hinzugefügt, und schliesslich in einige Reagensröhrchen diese allein ohne jeden Serumzusatz gebracht. Während wir uns nun davon überzeugen konnten, dass sowohl in den letzteren, wie auch in den normales Kaninchenserum enthaltenden Gläschen nach 60 Minuten langem Stehen bei 37° kein Bodensatz bezw. keine Agglutination eingetreten waren, konnten wir während dieser Zeit in den Versuchsröhrchen eine deutliche Zusammenballung beobachten, welche nach einer Stunde beendet und

dadurch als echte Agglutination charakterisirt war, dass die agglutinirten Bakterienhäufchen auch bei kräftigem Umschütteln sich nicht wieder in Emulsion auflösten, sondern als solche erhalten blieben. Wir haben also in dem Process der Hefeagglutination ein Analogon zu dem Phänomen der Bakterienagglutination, wie dieses wieder in neuerer Zeit von Kolle und Martini[1] ausführlich in ihren Studien über Pest beschrieben worden ist. Durch die oben angegebenen Zahlen war nun die Grenze der für unseren Zweck anzuwendenden Hefeverdünnung bestimmt, und hier hatten unsere Differenzirungsversuche einzusetzen; denn nur auf quantitativem Wege war es möglich, zu einer sicheren Beantwortung der Frage zu gelangen, ob überhaupt eine Unterscheidung der auf gleiche Weise hergestellten Hefelösungen mit Hülfe der agglutinirenden Sera gelingt.

Zu diesem Behufe stellten wir vier grosse Versuchsreihen an, indem wir von der aus frischer obergähriger, untergähriger, Getreide- und Kartoffelhefe bereiteten Emulsion (s. o.) 0·6 ^{ccm} auf 60 ^{ccm} physiologischer Kochsalzlösung auffüllten, und je 5 ^{ccm} dieser Lösung mit 0·1, 0.5 und 1·0 ^{ccm} eines jeden Serums der mit den vier Arten getrennt behandelten Kaninchen versetzten. Zur Controle wurde die gleiche Dosis normalen Kaninchenserums zu jeder der vier Hefelösungen hinzugefügt, und je ein Reagensgläschen, welches die betreffende Lösung allein enthielt, gleich den übrigen Versuchsröhrchen bei 37° in den Brütschrank gestellt. Es zeigte sich nun hierbei, dass sowohl in den Heferöhrchen, welche das Serum der mit der entsprechenden, also der homologen Art behandelten Kaninchen enthielten, bereits nach einer halben Stunde eine ebenso einwandsfreie Agglutination wahrzunehmen war wie in jenen, die mit dem Serum der, kurz gesagt, heterologen Hefekaninchen versetzt waren. Ein deutlicher, quantitativer Unterschied in der Ausbildung dieses Phänomens, welches nach 60 Minuten abgeschlossen war, liess sich in keinem der Reagensröhrchen constatiren, deren Kuppe, entsprechend der Menge des hinzugefügten Serums, überall in gleichem Maasse von den zu Boden gesunkenen agglutinirten Hefezellen der einzelnen Arten eingenommen, und in den 1 ^{ccm} Serum enthaltenden Gläschen etwa bis zur Hälfte ausgefüllt war. Die Controlröhrchen waren vollkommen klar geblieben. Eine einstündige Erhitzung der agglutinirenden Sera auf 60° hatte keine schädigende Einwirkung auf den Eintritt und die Ausbildung der Agglutination. Wir kommen mithin zu dem Schlusse, dass es mit Hülfe der Agglutinine nicht gelungen ist, eine sichere Differenzirung der von uns untersuchten obergährigen, untergährigen, Getreide- und Kartoffelhefe zu treffen, so dass

---

[1] *Deutsche med. Wochenschrift.* 1902. Nr. 1—4.

wir also nicht in der Lage sind, eine Artverschiedenheit derselben anzunehmen. Es ist dies ein Resultat, das mit den Untersuchungsergebnissen von E. Malvoz im Einklange steht, welcher es für schwer hält, die agglutinirenden Sera für die praktische Diagnostik der Hefearten anzuwenden, obgleich er kleine Unterschiede in der Agglutination einzelner Arten beobachtet hat, und welches sich unseren früheren Experimenten anschliesst, die ebenfalls eine biologische Differenzirung der nämlichen Hefearten auf dem Wege der Präcipitinbildung nicht zuliessen.

[Aus dem Institut für Infectionskrankheiten in Berlin.]
(Director: Geh. Med.-Rath Prof. Dr. R. Koch.)

Experimentelle Untersuchungen über das Hämolysin der Streptokokken.

Von

Dr. **Arthur Schlesinger.**

I. Theil.

Nach den ersten grundlegenden Arbeiten über Bakterienhämolysine von Vandervelde, Neisser und Wechsberg, die das Staphylolysin zur Grundlage ihrer Untersuchungen machten, sind in den letzten Jahren eine Reihe von Arbeiten erschienen, die sich auf die blutlösenden Stoffe anderer Bakterien bezogen. Speciell über das Gift der Streptokokken sind in letzter Zeit einige Arbeiten erschienen, so von Besredka[1], Marmorek[2], Aronson[3], F. Meyer[4] und Lubenau.[5]

Auf Anregung von Hrn. Prof. A. Wassermann, dem ich auch an dieser Stelle dafür, sowie für die liebenswürdige Unterstützung bei Abfassung der Arbeit meinen ergebensten Dank ausspreche, habe ich nun einige Punkte, die theils noch nicht, theils mit widersprechenden Resultaten bearbeitet waren, einer experimentellen Prüfung unterzogen.

Erstens haben wir eine Reihe von Streptokokkenstämmen auf ihre Hämolysinbildung geprüft, um zu sehen, ob sich dabei Differenzen bei den verschiedenen Streptokokkenarten zeigten. Speciell haben wir dabei den Gegensatz der avirulenten Stämme zu den virulenten berücksichtigt.

---

[1] *Annales de l'Institut Pasteur.* 1901.
[2] *Berliner klin. Wochenschrift.* 1902. Nr. 14.
[3] *Ebenda.* 1902. Nr. 42.
[4] *Ebenda.* 1902. Nr. 40.
[5] *Centralblatt für Bakteriologie.* 1902.

Marmorek fand, dass sämmtliche Streptokokkenstämme Hämolysin bilden und zog daraus die Folgerung, dass eine Art Gleichheit sämmtlicher Streptokokkenstämme bestehe. Indessen prüfte Marmorek ausschliesslich nur für Thiere virulente Streptokokken, wie schon aus seiner Versuchsanordnung hervorgeht. Dieselbe bestand darin, dass er die Streptokokken zwecks Hämolysinprüfung direct aus dem Blute inficirter Thiere entnahm. Der Grund für Anwendung dieser Methodik war, dass sich bei anderer Technik kein Hämolysin nachweisen lassen sollte. Ebenso sind Besredka und F. Meyer verfahren. Letzterer fand, dass die von acutem Gelenkrheumatismus gezüchteten Stämme kein Hämolysin bilden; Lubenau hat sechs verschiedene Streptokokkenstämme untersucht, von denen vier Hämolysin bildeten, zwei nicht.

Die zweite Frage, die wir uns vorlegten, war die, wie die Hämolysinbildung durch Thierpassage beeinflusst wird. Es ist diese Frage deswegen von Interesse, weil die Frage, ob wir ein Antistreptokokkenserum mit von Menschen gezüchteten ohne Thierpassage oder mit künstlich durch Thierpassagen virulent gemachten Stämmen herstellen sollen, hauptsächlich davon abhängt, ob die Stämme durch Thierpassage in ihren biologischen Eigenschaften verändert werden. Von der einen Partei (Tavel, Meyer, Menzer) wird dies behauptet, während die Anderen (Marmorek, Aronson) ihr Serum mit sehr stark thiervirulenten Streptokokken herstellten. Nach den letzten Untersuchungen von Aronson [1] scheint dieser sich auf Grund von Agglutinationsversuchen dem Tavel'schen Standpunkt zuzuwenden.

Drittens haben wir untersucht, ob eine Veränderung der Hämolysinbildung durch Thierpassage sich dem Blutkörperchen von Mensch und Thier gegenüber in gleicher Weise zeigt, denn es handelt sich ja darum, ob die Stämme dadurch, dass sie öfters durch den Körper von Thieren gehen, in ihrer Giftwirkung auf den menschlichen Organismus verändert werden oder nicht.

Viertens haben wir über die Constitution des Streptokokkenhämolysins einige Experimente angestellt. Dieselben beziehen sich [2] auf die Zusammensetzung aus haptophorer und toxophorer Gruppe, auf die Bildung von Agglutininen und auf eine etwa vorhandene Toxoidbildung.

Fünftens versuchten wir zu entscheiden, ob das Hämolysin der Streptokokken in den Leibern der Bakterien enthalten ist oder als echtes Toxin in die Culturflüssigkeit secernirt wird.

---

[1] *Verein für innere Medicin.* März 1903.

[2] Nach dem Vorgange von Neisser und Wechsberg.

II. Theil.

Was zuerst die Methodik anbetrifft, so haben wir die Stämme in Röhrchen mit gewöhnlicher schwach alkalischer Bouillon geimpft. Es wurde täglich ein Röhrchen besät und nach einer Reihe von Tagen je 5 ccm eines Röhrchens mit einem Tropfen defibrinirten Kaninchenblutes versetzt. Die Röhrchen kamen 2 Stunden in den Brütschrank, darnach über Nacht in den Eisschrank. Am folgenden Tage wurde das Resultat abgelesen. Die Nomenclatur ist dieselbe wie bei Neisser und Wechsberg; die verschiedenen Grade der Lösung wurden mit complet, fast complet, incomplet, ganz roth, grosse Kuppe, Kuppe, Spur, Null bezeichnet. Eine Züchtung direct aus dem Blute, wie sie Besredka und andere Autoren fordern, erwies sich zur Erzielung grösserer Hämolysinmengen als unnöthig.

Dass die Züchtung aus dem Blute direct auf die Hämolysinbildung keinen Einfluss hat, konnten wir durch mehrmals wiederholte Versuche beweisen.

Die 0·1 procent. Aronson'sche Zuckerbouillon, in der ja die Streptokokken viel reichlicher als in gewöhnlicher Bouillon wachsen, erwies sich für diese Untersuchungen als nicht geeignet. Zwar ergab ein Versuch, dass der Traubenzucker an und für sich in dieser geringen Quantität nicht blutlösend wirkt, jedoch haben wir einige Male bei positiven Resultaten in gewöhnlicher Bouillon negative Resultate bei der gleichen Cultur in Traubenzuckerbouillon bekommen. Vielleicht sind diese Unregelmässigkeiten darauf zurückzuführen, dass die Streptokokken aus dem Traubenzucker Säure bilden und dadurch die Hämolysinbildung gestört wird. Schon am zweiten oder dritten Tage ist meist eine saure Reaction nachweisbar, während die gewöhnliche Bouillon alkalisch bleibt. Die Untersuchung der Röhrchen geschah nach 1 bis 10 Tagen. Bald überzeugten wir uns aber, dass nach dem 7. Tage nie mehr Hämolysin nachzuweisen war, und untersuchten daher nur bis zu diesem Zeitpunkt. Es besteht also hier ein Unterschied zwischen dem Staphylolysin und dem Streptolysin.

Die nachstehenden typischen Curven (Figg. 1 und 2) sollen dies erläutern.

Wir sehen also: Während bei den Staphylokokken die Hämolysinbildung nach dem 6. Tage noch steigt, ist bei den Streptokokken (so verhielt es sich bei allen untersuchten Stämmen) am 6. Tage das Hämolysin stark im Abnehmen oder ganz verschwunden.

Wir gehen nun zu den Versuchen über die oben besprochenen Fragen über.

1. Ist die Hämolysinbildung eine Eigenschaft aller oder nur gewisser Streptokokkenstämme?

Wir haben zuerst neun apathogene Stämme untersucht, zwei davon waren aus der Luft des Laboratoriums, die übrigen von der normalen Rachenschleimhaut gezüchtet. Von diesen neun Stämmen bildete nur einer Hämolysin.

I. Staphylococcus aureus (nach Neisser und Wechsberg).
0·025 Filtrat + 1 Tropfen Kaninchenblut.

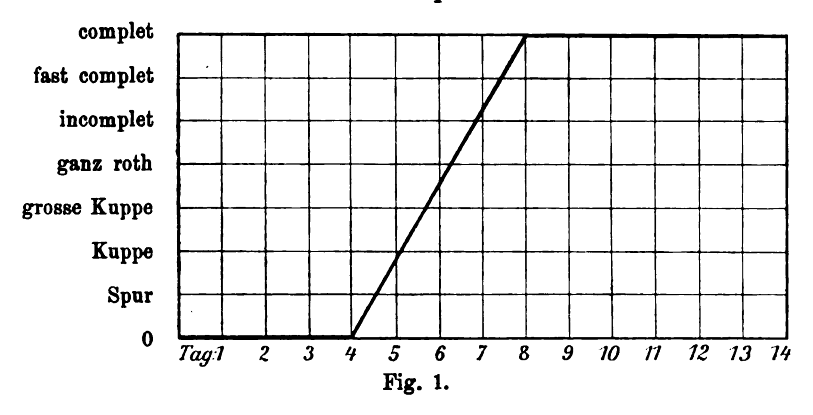


Fig. 1.

II. Streptococcus, aus dem Eiter einer Phlegmone gezüchtet.
5 ccm Str.-Bouillon + 1 Tropfen Kaninchenblut.

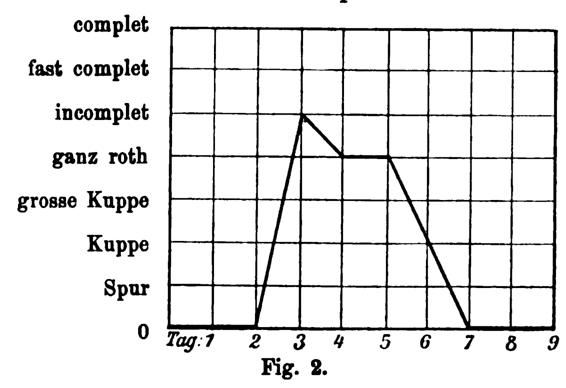


Fig. 2.

Drei Stämme von Streptokokken von Erkrankungen der Rachenhöhle, einer davon von Angina, zwei von Scharlachdiphtherie hämolysirten nicht.

Vier Stämme von septischen Erkrankungen, zwei davon aus Blut, zwei aus Eiter gezüchtet, hämolisirten sämmtlich. Dazu ist zu bemerken, dass die aus dem Blut gezüchteten Stämme vor der Prüfung erst einige

Tage in dem Laboratorium fortgezüchtet wurden. Es geht also daraus hervor, dass wesentliche Unterschiede in der Hämolysinbildung der verschiedenen Stämme bestehen, was wir im Gegensatz zu Marmorek feststellen möchten. Der grösste Theil der saprophytischen Streptokokken scheint kein Hämolysin zu bilden, der eine Kaninchenblut lösende Stamm löste auch Menschenblut auf. Auf die von Angina und Scharlach aus der Rachenhöhle gezüchteten Stämme möchten wir wenig Werth legen, da man ja nie genau wissen kann, ob man saprophytische oder pathogene gezüchtet hat. v. Lingelsheim spricht in seiner, im Wassermann-Kolle'schen Handbuch der pathogenen Mikroorganismen erschienenen Bearbeitung der Streptokokken die Vermuthung aus, dass die Hämolysinbildung parallel mit der Virulenz der Streptokokken gehe. Die wenigen hier gegebenen Zahlen scheinen diese Ansicht zu bestätigen. Ferner scheint mir der oben erwähnte Versuch (Vergleich der Hämolysinmengen bei Züchtung aus Blut und Eiter) für diese Ansicht zu sprechen. Weitere Untersuchungen müssen zeigen, ob wir wirklich in der Prüfung auf Hämolyse ein Mittel haben, die Virulenz verschiedener Streptokokkenstämme zu bestimmen.

2. Wie wird die Hämolysinbildung gegenüber Kaninchenblutkörperchen durch Thierpassage beeinflusst?

Es wurde hierzu zuerst ein Stamm genommen, der aus dem Menschen gezüchtet war und nur sehr wenig hämolysirte. Da er für Mäuse nicht pathogen war, wurde er nach Aronson's Vorgange mit grossen Dosen Diphtherietoxin zusammen weissen Mäusen injicirt. Nach vieler Mühe gelang es, ihn für Mäuse virulent zu machen. Nach einer Anzahl Mäusepassagen wurde er mit Kaninchenblut geprüft und zwar erst, nachdem er ein Paar Tage im Laboratorium fortgezüchtet war. Das Nähere ergiebt sich aus beistehenden Curven:

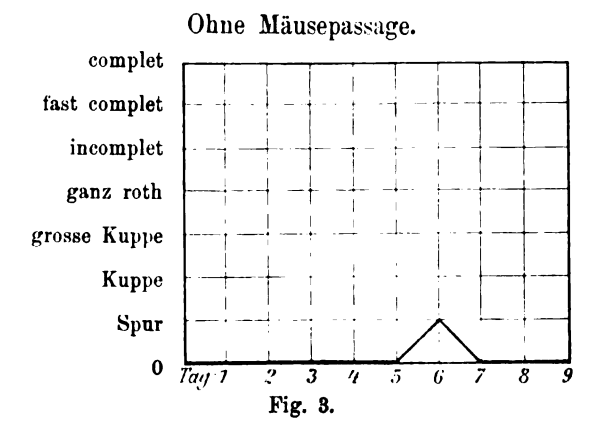


Fig. 3.

Nach sechs Mäusepassagen, sodann Passagen in Bouillon.

Fig. 4.

Es war also, wie wir sehen, eine sehr starke Erhöhung der hämolytischen Fähigkeit durch die Thierpassage eingetreten, die sehr langsam wieder abnahm. Nach 12 tägiger Züchtung in Bouillon konnten wir nach 24 Stunden noch „fast complet" verzeichnen. Die Höhe der blutauflösenden Wirkung scheint auch hier parallel der Virulenz zu gehen, denn als wir den Stamm einige Zeit lang nicht fortgezüchtet hatten und die Dosis lethalis minima fast 1 ^{ccm} war, bildeten selbst die aus dem Blut direct gezüchteten Streptokokken nunmehr sehr wenig Hämolysin.

Bei einem Stamm, der vorher schon hämolysirt hatte, trat nach Mäusepassage keine wesentliche Erhöhung, wohl aber eine Aenderung der Curven ein, so dass der Höhepunkt auf einen anderen Tag fiel.

3. Tritt eine Beeinflussung auch gegenüber **Menschenblutkörperchen** in Folge Passage durch Thiere ein?

Bei der Hämolysinprüfung auf Menschenblutkörperchen mussten wir etwas anders verfahren, als bei der auf Kaninchenblutkörperchen. Im ersteren Falle musste nämlich das Serum entfernt, also mit durch 0·88-procentiger Kochsalzlösung gewaschenen Menschenblutkörperchen gearbeitet werden, weil das menschliche Serum normaler Weise ein Antistreptolysin enthält, was bei Kaninchenserum nach unseren Untersuchungen nicht der Fall ist. Es zeigte sich nun ebenfalls eine starke Erhöhung der hämolytischen Fähigkeit für Menschenblut in Folge Thierpassage. Die Curve des avirulenten Stammes für Menschenblut gleicht der in Fig. 3. Durch neun Mäusepassagen wurde dieselbe wie folgt verändert. (Fig. 5.)

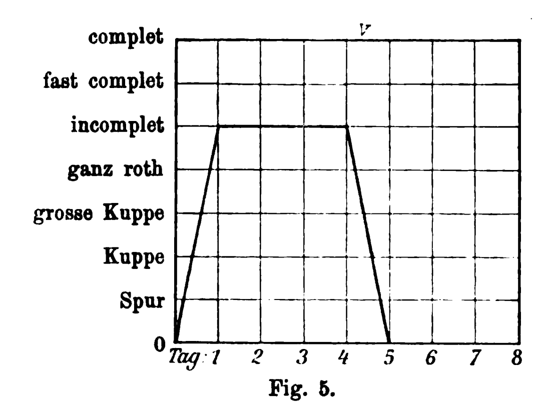


Fig. 5.

Wir ersehen demnach, dass Thierpassagen in gleicher Weise eine Erhöhung der hämolytischen Thier- wie Menschencomponente erzielen.

Bei einem Stamm, der an und für sich schon Menschenblut hämolysirt, zeigte sich nach der Mäusepassage keine wesentlich weitere Erhöhung der Curve, indessen auch keine Verminderung.

Die hier gewonnenen Thatsachen, dass durch Thierpassagen die Hämolysinbildung für Thier- und Menschenblut in gleichartiger Weise beeinflusst wird, scheint gegen die Ansicht einer biologischen Modification der Streptokokken in Folge Thierpassagen gegenüber dem Menschen zu sprechen. Indessen sind die hämolysinbildenden Gruppen im Streptokokken-Protoplasma ganz verschieden von denjenigen, welche bei der Immunisirung mit Streptokokken die specifischen Substanzen im Serum liefern, so dass wir auf Grund unserer Versuche nicht behaupten können, dass die Thierpassage auch in immunisatorischer Hinsicht keine biologische Aenderung für den Menschen hervorzubringen vermöge.

Bei regelmässiger Fortzüchtung im Laboratorium scheint die Fähigkeit der Hämolysinbildung oft lange Zeit erhalten zu bleiben. Es gelang uns bei einem Stamm nach $2^1/_2$ Monaten noch genau dieselbe Curve zu erzielen wie vorher. (Die erste Untersuchung geschah kurze Zeit nach der Züchtung aus dem Körper.)

4. Ueber die Constitution des Hämolysins.

a) Findet eine Toxoidbildung statt?

Wir hatten gesehen, dass, wenn man die mit Streptokokken geimpften Röhrchen längere Zeit stehen lässt, nach einer gewissen Zeit, meist am 5. bis 7. Tage, kein Hämolysin mehr in den Culturen nachzuweisen ist. Nun sehen wir oft eine ähnliche spontane Abschwächung bei den Toxinen der Bakterien auftreten. Hier findet aber, wie wir durch Ehrlich's

Untersuchungen wissen, keine vollständige Zerstörung des Toxins, sondern nur eine Umwandlung in eine ungiftige bezw. wenig giftige Modification statt, eine sogen. Toxoidbildung.

Es fragte sich nun, ob hier bei dem Hämolysin der Streptokokken, wie nach Neisser und Wechsberg bei den Staphylokokken, ein „Hämolysoid“ sich bildet. Dann würde analog der Toxoidbildung die zytotoxische Gruppe zerstört, die haptophore Gruppe dagegen, die die Bindung an die rothen Blutkörperchen besorgt, noch erhalten sein. Es könnte dann, wenn die Blutkörperchen sich mit der haptophoren Gruppe des Hämolysins beladen haben, ein zugesetztes frisches Hämolysin nicht auf dieselben einwirken. Folgender Versuch wurde dazu angestellt:

Tabelle I.

	Hämolyse
I. 5 ccm 8tägige Streptokokkenbouillon, die am 3. und 4. Tage stark löste, + 1 Tropfen Kaninchenblut. 2 Stunden Brütschrank:	Nichts gelöst.
II. Abcentrifugirt. Die Blutkörperchen ausgewaschen. Zu ihnen zugesetzt 5 ccm einer Bouillon, von der dieselbe Menge im Controlversuch 1 Tropfen Kaninchenblut „fast complet“ löste. 2 Stunden Brütschrank, 18 Stunden Eisschrank:	Lösung: Kuppe.

Wir sehen aus diesem Versuche, dass das Hämolysin nicht vollständig zerstört ist, sondern dass ein Theil desselben erhalten blieb und an die Blutkörperchen ging, so dass bei Einwirkung frischen Hämolysins eine Hemmung der Hämolyse auftrat.

Es spricht also dieser Versuch dafür, dass die spontane Abschwächung auf einer Art Toxoidbildung beruht, indem die haptophore Gruppe des Streptolysins noch erhalten ist.

Auch noch auf andere Weise, entsprechend der Versuchsanordnung von Neisser und Wechsberg bei Staphylokokken, konnten wir das Bestehen einer haptophoren und einer zytotoxischen Gruppe dadurch nachweisen, dass bei 0° nur die haptophore Gruppe in Action tritt, während die zytotoxische erst bei Brütschranktemperatur wirkt. Dasselbe konnten Neisser und Wechsberg für das Staphylolysin nachweisen. Mit dem Streptokokkengift stellten wir folgenden Versuch an:

Tabelle II.

	Hämolyse
I. 5 ccm Streptokokkenbouillon (5 Mäusepassagen, 4 Tage alt) + 1 Tropfen Kaninchenblut. 2 Stunden Brütschrank, 18 Stunden Eisschrank:	fast complet.
II. a) 5 ccm derselben Bouillon + 1 Tr. Kaninchenblut. 2 Stunden bei 0°:	Spur.
b) Rasch abcentrifugirt. Mit kalter Kochsalzlösung ausgewaschen. 5 ccm physiol. Kochsalzlösg. zugesetzt. 1 Stunde Brütschrank, 18 Stunden Eisschrank:	fast complet.

Es verhält sich also das Streptolysin ebenso wie das Staphylolysin. Die haptophore Gruppe wird bei 0° an die rothen Blutkörperchen gebunden, wirkt aber nicht giftig für dieselben. Die Giftwirkung tritt erst bei Brüttemperatur ein.

b) Ist das Streptolysin hitzebeständig?

Betreffs der Constitution des Hämolysins war es noch von Interesse, ob es zu dem hitzebeständigen (Typus Tetanolysin) oder hitzeempfindlichen (Typus Staphylolysin) Körpern gehört. Das Streptolysin ist, wie ich im Gegensatz zu Besredka fand, äusserst hitzeempfindlich.

Tabelle III.

3 ccm Streptokokkenbouillon + 1 Tropfen Kaninchenblut.

	Controle	$^1/_2$ Std. 47—48°	$^1/_2$ Stunde 52°	$^1/_4$ Stunde 60°
Lösung:	grosse Kuppe	Spur	Spur	0

Also schon durch $^1/_4$ stündige Einwirkung einer Temperatur von 60° wird die Wirkung vollkommen aufgehoben.

c) Hämagglutinine.

Wir konnten weiter bei unseren Versuchen das Auftreten von Hämagglutininen feststellen. Solche Bakterien - Hämagglutinine sind zuerst von Weingeroff und Kraus für verschiedene Bakterienarten nachgewiesen worden. Für die Streptokokken sind dieselben unseres Wissens noch nicht beschrieben worden. Während für gewöhnlich nach dem Herausnehmen aus dem Eisschrank bei tüchtigem Umschütteln sich das Blut diffus im ganzen Röhrchen vertheilt, findet sich bei der Hämagglutination eine Klumpenbildung, so dass selbst nach stärkstem Schütteln keine Vertheilung

eintritt. Da nun die Stärke dieses Phänomens sehr verschieden ist, haben wir drei Grade zur Bezeichnung gewählt:

Complet, wenn ein zusammenhängender Klumpen besteht.

Mittel, wenn verschiedene grössere Klumpen vorhanden.

Spur, wenn fast das ganze Blut fein vertheilt ist, aber einzelne Klümpchen nach starkem Schütteln bestehen bleiben.

Bei den nicht mäusepathogenen Stämmen haben wir die Agglutination nur ein Mal beobachtet, bei den mäusevirulenten dagegen öfters, ohne dass wir aber eine Constanz im Auftreten notiren könnten.

Wir haben nun weiter untersucht, wie sich die Hämagglutinine quantitativ zu den Hämolysinen verhalten. Dazu wurden fallende Mengen von Streptokokkenbouillon auf das Verhalten in dieser Beziehung untersucht.

Tabelle IV.

Streptokokken-bouillon	Hämolyse	Agglutination
2·0 ccm	grosse Kuppe	complet
1·0 „	„ „	„
0·5 „	Kuppe	fast complet
0·1 „	0	mittel
0·05 „	0	Spur
0·001 „	0	mittel

Es ist also, während bei 0·1 ccm schon keine Hämolyse mehr eintritt, die agglutinirende Substanz noch bei einer Dosis von 0·001 ccm nachweisbar.

5. Ist das Hämolysin in den Leibern der Bakterien selbst enthalten?

Besredka fand im Gegensatz zu Aronson in den Filtraten von Streptokokkenculturen nie Hämolysin. Er sah dies als Beweis an, dass das Hämolysin in den Bakterien selbst enthalten sei. Wir selbst konnten in dieser Beziehung keine Constanz finden. Einige Male fand sich Hämolysin im Filtrat, während meist das Gegentheil der Fall war. Um die gestellte Frage zu entscheiden, haben wir nun folgende Versuche angestellt: Eine grössere Menge Streptokokkenbouillon wurde in mehreren Röhrchen centrifugirt, dann von der überstehenden klaren Flüssigkeit 5 ccm zur Untersuchung abgegossen, dann die Bakterien gründlich mit physiologischer Kochsalzlösung ausgewaschen, wieder mit der gleichen Menge Lösung Kochsalz aufgeschwemmt und hiervon zur Prüfung genommen. Darauf wurden wie bei der Methode von Salge[1], jedoch ohne Natronlauge, die Bakterien

[1] *Naturforscher-Versammlung zu Karlsbad.* 1902.

zerrieben, wieder mit der gleichen Flüssigkeitsmenge aufgefüllt, schliesslich durch eine Thonkerze filtrirt und vom Filtrat 5 ccm entnommen. Ich gebe hier das Resultat zweier derartiger Versuche, einen (I), bei dem die Streptokokkenbouillon stark hämolytisch, einen anderen (II), bei dem keine Hämolyse aufgetreten war.

Tabelle V.

5 ccm Flüssigkeitsmenge	Lösung I	Lösung II
Streptokokkenbouillon	incomplet	0
Ueber den centrifugirten Bakterien stehende Flüssigkeit	"	0
Ausgewaschene Bakterien	ganz roth	0
Zerriebene Bakterien in Kochsalzlösung aufgeschwemmt	Kuppe	Kuppe
Filtrat der zerriebenen u. wieder aufgeschw. Bakterien	Spur	0

Es geht also aus diesen Versuchen hervor, dass in den Bakterien selbst hämolytische Stoffe enthalten sind. In Versuch I ist die über den centrifugirten Bakterien stehende Flüssigkeit vollkommen klar, auch war ein grosser Theil des Hämolysins darin enthalten. Es vertheilt sich hier die Hämolysinmenge ungefähr gleichmässig auf Bakterien und Flüssigkeit. Aus Versuch II aber geht deutlich hervor, dass, wenn in der Flüssigkeit schon alles Hämolysin ganz oder theilweise zerstört ist, in den Bakterien doch noch solches enthalten sein kann. Es scheint hier an das Protoplasma gebunden und durch das Zerreiben frei gemacht worden zu sein.

Demnach entsteht das Hämolysin im Protoplasma der Streptokokken und wird an die Culturflüssigkeit abgegeben, analog wie das Diphtherietoxin. Es ist wie das Staphylolysin nach den Untersuchungen von Neisser und Wechsberg als echtes Toxin aufzufassen, wird aber leicht zerstört.

[Aus dem staatlichen hygienischen Institut in Hamburg.]
(Director: Prof. Dr. Dunbar.)

Zur Frage der Erdbestattung vom Standpunkt der öffentlichen Gesundheitspflege.

Von

Dr. **Matthes**,
Assistenten am Institut.

Die Frage der Gesundheitsschädlichkeit von Friedhöfen ist bereits in zahllosen Abhandlungen theils wissenschaftlicher theils populärer Natur erörtert worden. Sorgfältige Erhebungen über einwandsfrei nachgewiesene Benachtheiligungen der Anwohner durch die Nähe von Erdgräben und experimentelle Untersuchungen von berufener Seite haben ergeben, dass die Begräbnissplätze nur in Ausnahmefällen bei ungeeigneter Bodenbeschaffenheit und unrationeller Bewirthschaftung eine Gefahr für ihre Umgebung bedeuten. Nichtsdestoweniger werden namentlich von Anhängern der Leichenverbrennung immer wieder von Neuem Bedenken gegen die Erdbestattung erhoben. Die wichtigste Rolle wird dabei der Gefahr einer Verunreinigung des Grundwassers durch die Producte der Leichenzersetzung und durch pathogene Mikroorganismen beigemessen, die mit den Opfern der Infectionskrankheiten in lebens- und entwickelungsfähigem Zustand in den Boden gelangen. Das Schicksal der meisten bis jetzt bekannten Krankheitserreger ist durch exacte Versuche an Thiercadavern verfolgt worden. Darnach ist die Lebensdauer der für die menschliche Gesundheit wichtigen Mikroorganismen in der beerdigten Leiche nur eine beschränkte und bis auf die hier seltener in Frage kommenden Milzbrandsporen viel kürzer als die Zeit, in welcher die Gräber bei einem geordneten Friedhofsbetrieb unberührt bleiben. Wohl könnte beim Erweichen der Gewebe durch die Fäulniss austretende Leichenflüssigkeit

pathogene Keime mit sich reissen, aber nur bei ganz ungeeignetem, grobe Spalten und Risse enthaltendem Boden dieselben dem Grundwasser zuführen, da schon eine dünne Erdschicht bei der geringen Menge und Geschwindigkeit der Flüssigkeit der Weiterführung der Keime ein Ziel setzen muss.

Die Untersuchung von Erdproben aus der Nähe von Choleraleichen, die Dunbar[1] in den Gräbern der Hamburger Epidemie von 1892 einige Monate nach dem Begräbniss angestellt hat, haben denn auch in keinem Falle zu einem positiven Ergebniss geführt. Reimers[2] fand auf dem Kirchhof in Jena die Zahl der Bakterien in der Nähe der Gräber nicht grösser wie in gutem Ackerland und beobachtete unter der Sohle der Gräber, wo der Boden nicht umgewühlt war, einen ebenso rapiden Abfall in der Zahl der Keime, wie auch sonst in gleicher Tiefe die Regel bildet. Lösener[3] fand bei der Ausgrabung seiner Versuchsthiere die Bakterien mit einer Ausnahme nur an Stellen, wo er sie bei der Inficirung der Cadaver deponirt hatte. Auch wo Grundwasser Gräber und Särge erfüllte, konnte er weder in diesem noch in dem umgebenden Erdreich pathogene Keime auffinden. Nur in einem Milzbrandgrabe enthielt die Leichenflüssigkeit am Boden des Sarges und die oberflächlichste Schicht der Grabessohle virulente Keime, die vom Grundwasser dahin verschleppt sein mussten. Das Erdreich dicht unterhalb der Grabessohle war auch hier, wie in allen anderen Fällen, frei von pathogenen Bakterien — ein Beweis, dass selbst unter den ungünstigsten, eine Verschleppung von Keimen allein ermöglichenden Bedingungen eine Gefahr für die Umgebung der Gräber nicht besteht, sobald nicht alle möglichen Zufälligkeiten einen Weitertransport der zur Grabessohle gelangenden Keime zu Stande kommen lassen.

Unter den Producten der Leichenzersetzung fürchtet man besonders die in Wasser löslichen Substanzen, die mit den Cadaverflüssigkeiten oder den Bodenwässern aus den Leichen in das Erdreich gelangen können, da sich unter ihnen sehr giftige organische Verbindungen aus der Gruppe der Ptomaïne und Toxine befinden, welche durch die Arbeiten von Brieger, Selmi und Anderen bekannt geworden sind. Dieselben zerfallen jedoch bei Luftzutritt unter dem Einfluss des Sauerstoffs meist sehr bald in ihre

---

[1] Dunbar, Untersuchungen über die Widerstandsfähigkeit der Choleravibrionen in Leichen. *Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte.* 1896. Bd. X. S. 156.

[2] J. Reimers, Gehalt des Bodens an Bakterien. *Diese Zeitschrift.* 1889. S. 307.

[3] W. Lösener, Ueber das Verhalten von pathogenen Bakterien in beerdigten Cadavern und die dem Erdreich und Grundwasser von solchen Gräbern angeblich drohenden Gefahren. *Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte.* 1898. Bd. XII. S. 449.

unschädlichen anorganischen Endproducte (Kohlensäure, Wasser, Ammoniak), so dass die Absorptionskraft und Filtrationswirkung des Bodens eine Verunreinigung des Grundwassers verhindert, wenn sein Spiegel in ausreichender Tiefe unter der Grabessohle bleibt und nicht grössere Hohlräume, Klüfte, Spalten oder Risse im Boden ihnen den directen Zufluss gestatten. Aber selbst in diesen Ausnahmefällen werden verunreinigende Zuflüsse im Grundwasser in der Regel eine solche Verdünnung erfahren, dass sie keinen nennenswerthen Schaden befürchten lassen.

In der That lassen denn auch die Ergebnisse directer Untersuchungen von Friedhofswässern darauf schliessen, dass bei zweckmässiger Benutzung geeigneter Begräbnissplätze unter gewöhnlichen Verhältnissen die aus den Leichen in das Erdreich gelangenden Stoffe durch die chemischen und physikalischen Kräfte des Bodens ihrer schädigenden Eigenschaften entkleidet oder durch das Grundwasser bis zur Unmerklichkeit verdünnt werden. Fleck[1 u. 2] fand in Dresden die Friedhofswässer in ihrem Gehalt an Fäulniss- und Verwesungsstoffen nicht wesentlich verschieden von der mittleren Zusammensetzung sonstiger Brunnenwässer der Stadt. Verschiedenheiten in der chemischen Zusammensetzung der Friedhofswässer waren weniger durch Nähe, Belegung und Alter der Gräber, als vielmehr durch die wechselnde Beschaffenheit des Bodens zu erklären. Bach[3] sah in Leipzig beim Vergleich des Wassers von den Friedhöfen und aus den Brunnen der Stadt nur unbedeutende Abweichungen in dem Gehalt an Zersetzungsproducten, nicht selten zu Ungunsten des letzteren. Schneider fand in Sprottau und Wittmeyer in Nordhausen das Brunnenwasser auf dem Friedhof bei Weitem reiner als im Bereich bewohnter Bezirke in der Umgebung (citirt nach Wernher[4]). Rautert konnte in Mainz, Wernher in Giessen keine Spur von organischen Substanzen in dem Wasser der Friedhöfe entdecken. Schuhmacher[5] fand das Wasser der Rostocker Friedhofsbrunnen nach chemischer Zusammensetzung und Keimgehalt im Durchschnitt besser als das Wasser der von Uffelmann untersuchten

---

[1] H. Fleck, Untersuchungen der Kirchhofbrunnenwässer von Dresden. *Zweiter Jahresbericht der Chem. Centralstelle für öffentl. Gesundheitspflege in Dresden.* 1873. S. 49.

[2] Derselbe, Untersuchungen über Gräbergase, Gräberflüssigkeiten und Kirchhofsbrunnen. *Dritter Jahresbericht der Chem. Centralstelle für öffentl. Gesundheitspflege in Dresden.* 1874. S. 25.

[3] O. Bach, Untersuchungen über Gräbergase. *Gesundheit.* 1875—76. I. Jahrg. S. 102.

[4] A. Wernher, *Die Bestattung der Todten.* Giessen 1880.

[5] K. Schuhmacher, Untersuchung des Wassers der Rostocker Friedhofsbrunnen. *Deutsche Vierteljahrsschrift für öffentl. Gesundheitspflege.* Bd. XXIII. S. 457.

städtischen Brunnen. v. Rózsahegyi[1] sah auf dem grössten Friedhof Budapests, der damals mit 180- bis 190000 Leichen belegt war, das Grundwasser weniger verunreinigt als in der mit Wohnhäusern besetzten Umgebung. Buchmüller[2] analysirte zusammen mit Kratter das Wasser von sieben Brunnen, welche den Friedhof der Pfarrgemeinde Donawitz bei Leoben in unmittelbarster Nähe von drei Seiten umgeben. Obgleich der Begräbnissplatz in dem vorhergehenden Jahrzehnt weit über das gesetzlich zulässige Maass hinaus belegt worden war, zeigte das Brunnenwasser eine tadellose Beschaffenheit und ungewöhnliche Reinheit.

Alle diese Untersuchungen lassen jedoch eine hinreichend festgesetzte periodische Wiederholung vermissen, um allerwärts vorkommende zufällige Schwankungen durch äussere Umstände sicher ausschliessen zu können und ziehen die jeweiligen Grundwasserverhältnisse, insbesondere die am meisten in's Gewicht fallende Richtung des Grundwasserstromes nicht genügend in Rücksicht. Dieser Mängel entbehren einschlägige Untersuchungen, die auf Hamburgs Centralfriedhof bald nach seiner Eröffnung in Angriff genommen und bereits zwei Jahrzehnte lang systematisch durchgeführt worden, um den Einfluss der Verwesungsvorgänge auf die Gewässer des Untergrundes festzustellen und die Gefahr einer Verunreinigung der Brunnen und öffentlichen Wasserläufe in der Umgebung ermessen zu können. Dienten dieselben auch zunächst nur einem rein örtlichen Interesse, so beanspruchen sie doch in Anbetracht der Consequenz, mit der sie fortgeführt wurden, und der Länge der Zeit, über welche sie sich erstrecken, eine viel weitergehende Beachtung. Bei der grossen Ausdehnung und hohen Belegungsziffer dieses Begräbnissplatzes, der strengen Regelung seiner Bewirthschaftung und der genauen Erforschung seiner natürlichen Verhältnisse, wodurch alle in Frage kommenden Factoren leicht zu überblicken sind, gestatten die hier gemachten Erfahrungen ohne Weiteres allgemeinere Schlüsse, die für die Bestattungsfrage vom Standpunkt der öffentlichen Gesundheitspflege von Bedeutung sind.

Das Friedhofsterrain[3] liegt in der Gemarkung Ohlsdorf an dem linken Ufer der Alster dicht an der östlichen Grenze des Hamburgischen Staatsgebietes auf einem Höhenabhang, hat nach mehrfachen Erweiterungen zur Zeit eine Grösse von 186^{ha} und ist mit ca. 260000 Leichen belegt.

---

[1] v. Rózsahegyi, Untersuchung der Friedhofswässer auf dem Kerepescher Kirchhof in Budapest. *Ebenda.* Bd. XIV. S. 31.

[2] A. Buchmüller, Beitrag zur Beurtheilung einer Friedhofsanlage. *Oesterr. ärztliche Vereinszeitung.* 1887. Nr. 12.

[3] Die Ausführungen über Einrichtungen und Betrieb des Friedhofs stützen sich auf das von Hrn. Director Cordes in dankenswerther Weise zur Verfügung gestellte Material unter Mitbenutzung der diesbezüglichen Erörterungen in der Beschreibung von „Hamburg in naturwissenschaftlicher und medicinischer Beziehung. 1901“.

Das Gelände ist leicht wellig, sein höchster Punkt liegt 15 m über dem tiefsten. Der Boden, ein Gebilde der Diluvialzeit, besteht aus Thon und Sand in wechselnder Mischung und besitzt deshalb an verschiedenen Stellen eine verschiedene Durchlässigkeit für die atmosphärischen Niederschläge. Bei der Unebenheit des Terrains und der ungleichmässigen Zusammensetzung des Bodens war von vornherein ein gleich hoher Abstand des Grundwasserspiegels von der Erdoberfläche nicht zu erwarten. Um volle Klarheit über dessen Stand und Schwankungen beim Wechsel der Witterung und der Jahreszeiten zu gewinnen, wurden sorgfältige Untersuchungen angestellt, die sich über ein Jahr hinaus erstreckten. In 216 Bohrlöchern, die sich gleichmässig über das ganze Gebiet vertheilten, wurde monatlich zwei Mal der Grundwasserstand ermittelt und der Befund auf Karten registrirt, die durch gleichartige Grundirung der Parzellen mit gleichem Grundwasserstand (von 0, 1/2, 1, 1 1/2, 2, 2 1/2 m) ein anschauliches Bild der jeweiligen Grundwasserverhältnisse geben. Die Combination sämmtlicher Untersuchungsergebnisse, die auf eine undurchlässige Schicht von welligem Verlauf mit muldenförmigen Vertiefungen in ungleichmässigem Abstand von der Erdoberfläche schliessen lassen, bestimmte zuverlässig die Theile des Terrains, die einer künstlichen Drainage bedurften, um die Forderung völliger Trockenheit des Bodens bis zu einer Tiefe von 2 1/2 m zu erfüllen.

Die Drainage ist mit glacirten Thonröhren ausgeführt, die in einer Entfernung von 10 m und in einer Tiefe von 2 1/2 m unter Terrain liegen. Die Verbindungen der Saugdrains sind mit Cement gedichtet, um das Einwachsen von Wurzeln zu verhindern. Zur Aufnahme des Wassers sind in alle Saugröhren in einer Entfernung von 5 m nach unten gerichtete, offene Ansatzstücke eingefügt, die mit ihrem Rand auf Backsteinen stehen und von einer Kiesschicht umgeben sind. Die Nothwendigkeit dieser Einrichtung, die sich vollkommen bewährte, zeigte sich in einem abgetrennten Theile des Friedhofs, wo aus besonderen Gründen davon Abstand genommen war und nach einiger Zeit eine vollständige Verstopfung einzelner Drains durch zahllose, dicht verschlungene Pflanzenwurzeln beobachtet wurde. Die Rohrleitung, deren Länge zur Zeit etwa 43 km beträgt, befördert das Drainwasser zu den tiefliegenden Punkten des Geländes, wo zu seiner Aufnahme und zur Ansammlung des Oberflächenwassers Teiche angelegt sind, die alle Bodenschichten durchschneiden und deshalb schon an sich stark drainirend wirken. Aus den Teichen fliesst überschüssiges Wasser über Wehre in flache Bäche, um dann in dem trockenen sandigen Theil des Friedhofs zu versickern. Bei starkem Andrang wird das Wasser durch ein besonderes Rohrnetz nach tiefliegenden Stellen geleitet. Hier vertheilt es sich durch seitliche Oeffnungen der Röhren im Boden und wird theil-

weise den Wurzeln der Alleebäume zur Bewässerung zugeführt. An den Kreuzungspunkten der Sammeldrains sind Sammelbrunnen mit Einsteigschächten angelegt, in der Peripherie des Friedhofs zehn Kesselbrunnen, in welchen der Grundwasserstand täglich gemessen und aufgezeichnet wird.

Dass mit der Drainage, die ungefähr drei Viertel des ganzen Geländes umfasst, ein vollkommener Erfolg erzielt wurde, erhellt einmal aus der Thatsache, dass man nach ihrer Ausführung an keinem Punkt des Friedhofs in der angegebenen Tiefe auf stagnirendes Grundwasser stiess und dann aus den beträchtlichen Wassermassen, die durch die Sammeldrains zum Abfluss kommen. Die Menge derselben ist ersichtlich aus einer Zusammenstellung des während einer Woche aus den Sammelröhren abgelaufenen Wassers auf 24 Stunden berechnet:

Lfd. Nr.	Bezeichnung des Drainablaufs	4. I. 1902 cbm	5. I. 1902 cbm	6. I. 1902 cbm	7. I. 1902 cbm	8. I. 1902 cbm	9. I. 1902 cbm	Wo gemessen?
1	Nr. 31	172·8	240	288	288	288	288	am Südteich
2	„ 32	144	180	216	288	288	288	„ „
3	„ 36	432	540	720	720	576	576	im Schacht an der Hauptallee
4	„ 26	11	17·28	29·6	26	23	20·7	am Nordteich
5	„ 44	432	540	720	720	576	360	a. Teich früher Kl. Borstel
6	Nr. 17 (jüdischer Friedhof)	1191·8	1517·28	1973·6	2042	1751	1532·7	= zusammen 10008·38 cbm
		86·4	102·8	144	144	130·9	130·9	= zusammen 739 cbm
	Lufttemperatur	+ 1·0° C.	+ 2·5° C.	+ 1·5° C.	+ 2·0° C.	+ 4·0° C.	+ 2·5° C.	= Minimum
		+ 8·5° C.	+ 9·0° C.	+ 6·5° C.	+ 8·0° C.	+ 8·0° C.	+ 6·5° C.	= Maximum
	Niederschläge	0·35 mm	10·40 mm	4·90 mm	4·00 mm	—	—	

Die grosse Ausdehnung des Friedhofs bedingte die Anlage befestigter Fahrstrassen. Von dem Haupteingang auf der Westseite führt die 1000 m lange Hauptallee in gerader Richtung nach Osten in einer Breite von 36 m mit 10 m breitem Fahrdamm. Die Grundlage für das übrige Strassennetz bildet der kleinere südliche Ring der Capellen-, Ring- und Bergstrasse, an welchen sich der nördliche Halbring ansetzt, der von der Thal-, Norder-, Wald- und Oberstrasse gebildet wird. Zwischen und ausserhalb von diesen Fahrstrassen findet sich ein dichtes Netz vielfach gewundener Wege und gerader, rechtwinklig sich kreuzender Fusspfade, an welchen die meisten Grabstellen liegen.

Für alle Arten von Grabstellen ist Einzelbeerdigung in Gräbern von $2^1/_2$ m Länge und 1 m Breite gesetzliche Vorschrift, die Tiefe der Gräber beträgt im Allgemeinen 1 m, nur für Familiengräber in der Regel $1^1/_2$ m, weil es bei ihnen gestattet ist, nach 12 Jahren einen zweiten Sarg über dem ersten zu beerdigen, wenn der letztere so weit zusammengesunken ist, dass eine Erdschicht von mindestens 1 m nach oben hin den Abschluss bildet. Bei der Belegung der allgemeinen Gräber werden die Särge in 4 m breiten, verschieden langen, fortlaufenden Doppelreihen dicht neben einander gestellt, so dass sie mit den Kopfenden und Seitenflächen unmittelbar an einander stossen; Kindersärge erhalten keine besondere Grabstelle, sondern werden eingeschoben, wo der Raum es gestattet. Zwischen den Gräberreihen befinden sich unterirdisch $^1/_2$ m dicke Erdschichten, oberirdisch 1 m breite Wege, die jede einzelne Grabstelle zugänglich machen.

Der Gang der Verwesung ist durch Ausgrabungen einer grösseren Anzahl von Leichen aus verschiedenen Jahrgängen festgestellt worden, über deren Ergebniss Hr. Medicinalrath Reincke bereits im Jahre 1899 in der biologischen Abtheilung des ärztlichen Vereins in Hamburg berichtete. Im Einklang mit den sonstigen Beobachtungen stellte sich heraus, dass zuerst ein 3 bis 4 Monate dauerndes Stadium stinkender Fäulniss und dann Verwesung eintritt, die bei Erwachsenen in 5 bis 7, bei Kindern in 4 bis 5 Jahren die Leichen bis auf die Knochen zum Schwunde bringt. Bei der Zerstörung spielt die Mitwirkung niederer Thiere hier anscheinend eine geringere Rolle wie anderwärts, eine hervorragende dagegen die Betheiligung der Pflanzen, mit denen die Gräber und ihre Umgebung ja dicht besetzt sind. Man fand öfter, dass Baumwurzeln einen Weg durch die Wandung der Särge zu den Leichen gefunden und alle Knochen derselben mit einem zierlichen Geäst feinster Wurzelfäserchen dicht umsponnen hatten. In manchen Särgen fand man buntfarbige Rasen verschiedenartiger Pilze, in anderen war ihre Innenseite und die Leiche mit silberweissem, eigenthümlich riechendem Schwamm überzogen. Wesentlich langsamer als die Leiche selbst fällt das Tannenholz der Särge der Zerstörung anheim, offenbar weil ihm die genügende und wechselnde Befeuchtung fehlt. Auch andere Gegenstände, die sich im Inneren der Särge vorfanden, Kränze, Kinderspielzeug und ähnliche Dinge, die man zu dem Verstorbenen gelegt hatte, sowie auch die als Unterlage benutzten Papierschnitzeln und Hobelspähne waren wohl erhalten, wenn von den Leichen selbst ausser den Knochen nur noch eine dünne Schicht bräunlicher Schmiere übrig war. Bei völlig bekleideten Leichen war die Zerstörung verzögert.

Seit dem Jahre 1883 wurden fortlaufende Untersuchungen der Friedhofwässer vorgenommen und zwar bis zum Jahre 1893 durch das chemische

Staatslaboratorium, von 1894 ab Seitens des hygienischen Instituts. Dieselben erstrecken sich auf das Wasser der in der Peripherie des Friedhofes gelegenen zehn Brunnen, sowie auf die Drains, soweit die letzteren nicht in der betreffenden Zeit trocken lagen.



Fig. 1.

Dass die zu den Beobachtungen benutzten Bodenwässer vorzugsweise an Ort und Stelle versickertes Grundwasser darstellen und nicht durch stärkere Zuflüsse aus einem weiter entlegenen Niederschlagsgebiet wesent-

lich verdünnt werden, soll durch eingehende Untersuchungen der geologischen Verhältnisse und der Grundwasserstände sichergestellt sein.

In dem beigefügten Situationsplan (Fig. 1) ist die Lage der Brunnen und der Probeentnahmestellen für die Drainwässer durch Nummern bezeichnet und die Belegung des Terrains mit Leichen durch Eintragung der Jahreszahlen in die einzelnen Grabfelder kenntlich gemacht.

Die beste Uebersicht geben die Analysen der Brunnenwässer, die regelmässig ausgeführt werden konnten und deshalb die Beschaffenheit der Bodenwässer in allen Stadien der Belegung des Friedhofs lückenlos zur Anschauung bringen. Die Untersuchungsergebnisse sind in den beigefügten Tabellen zusammengestellt, in welchen sich auch Angaben über die Belegungszeit der nächstliegenden Grabstätten finden. Der Gehalt der Wässer an organischen Substanzen, Salpetersäure, Chlor und Keimen ist der besseren Uebersicht halber ausserdem in Diagrammen zur Anschauung gebracht.

Von den Brunnen müssen bei Erörterung der Frage, ob unter dem Einfluss der Beerdigungen in der chemischen Zusammenstellung der Friedhofswässer eine Veränderung eingetreten sei, vier unberücksichtigt bleiben: Brunnen 16 steht mittels eines weiten Rohres mit dem Teich 16a in Verbindung, in welchem sich das Oberflächenwasser aus der ganzen Umgebung, besonders von den verkehrsreichen Strassen ansammelt und ein reiches thierisches Leben abspielt. Brunnen 23 ist zeitweise zur Versackung von Wasser benutzt und in Folge dessen durch directe Zuleitung verunreinigter Zuflüsse in seiner natürlichen Beschaffenheit zeitweise so verändert worden, dass die Brauchbarkeit seiner Untersuchungsergebnisse in Frage gestellt wird. Brunnen 3, dessen Salpetersäuregehalt dauernd hoch ist, gelegentlich sogar 100 ^{mg} pro Liter wesentlich übersteigt, liegt inmitten der Gärtnerei, deren Betrieb und stark gedüngtes Gelände Gelegenheit zu äusseren Verunreinigungen hinreichend bietet. Der im Südwesten gelegene Brunnen 18, dessen Wasser fortgesetzt Befunde lieferte, die gänzlich von der Beschaffenheit der übrigen Brunnen abweichen, erhielt nachweislich zeitweise verunreinigende Zuflüsse von Oberflächenwasser.

Einen Ueberblick über die normale Beschaffenheit des Grundwassers n der Gegend des Friedhofs bieten die Analysenergebnisse der ausserhalb der Richtung des Grundwasserstromes liegenden Brunnen, so lange in ihrer nächsten Umgebung noch keine Grabfelder mit Leichen belegt waren. Die Brunnen 20, 21 und 24 lieferten in den aus der nachstehenden Tabelle ersichtlichen Jahren von diesem Gesichtspunkte aus brauchbare Befunde und eignen sich auch insofern recht gut zu Typen, als sie weit aus einander in ganz verschiedenen Himmelsrichtungen an der Grenze des Friedhofsgeländes gelegen sind.

Nr. der Brunnen	Untersucht in den Jahren	Belegung der nächsten Grabfelder in den Jahren	Normale Befunde in den Jahren
20	1888—1901	1901—1902 (fast 150 m entfernt)	1888—1901
21	1887—1901	1895—1898	1887—1895
24	1883—1901	1900—1901	1883—1900

Vergleichen wir an der Hand der Tabellen (Tabelle I) und Diagramme (Fig. 2) die Analysenergebnisse der hier in Frage kommenden drei Brunnenwässer in den Jahren, in welchen normale, durch Beerdigungen nicht beeinflusste Befunde zu erwarten sind, so finden wir, dass die Friedhofswässer in ihrer chemischen Zusammensetzung zwar mehr oder weniger grosse Schwankungen zeigen, andererseits aber doch eine ausserordentliche Uebereinstimmung mit einander aufweisen.

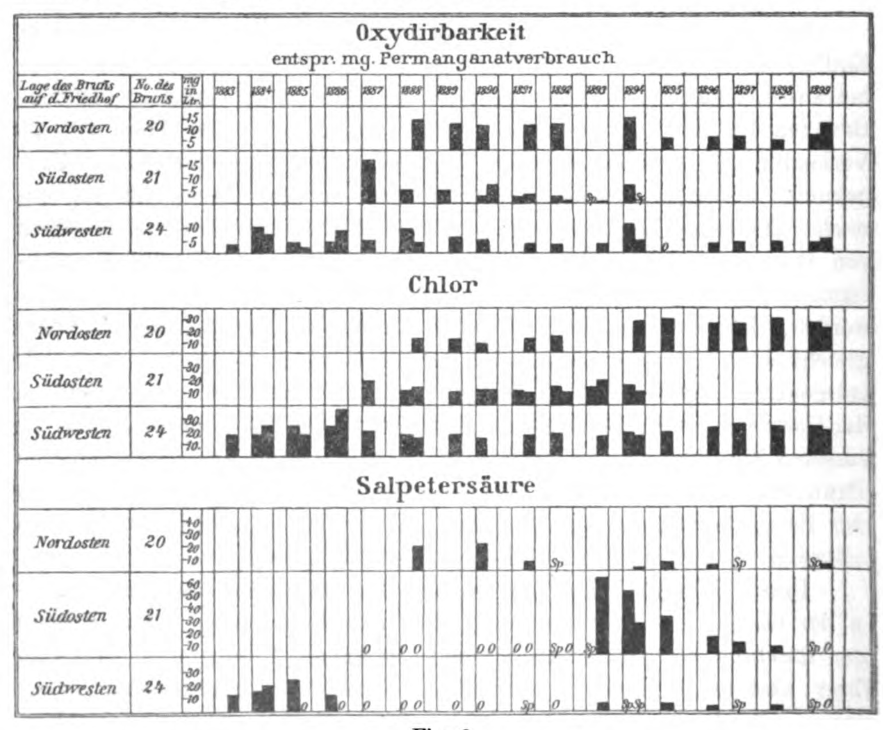


Fig. 2.

Der Abdampfrückstand schwankt zwischen etwa 100 und 450 mg pro Liter. Organische Substanzen finden sich in Mengen, welche dem Verbrauch von 0 bis ca. 18 mg Kaliumpermanganat entsprechen. Der Chlor-

Tabelle 1.

Brunnen 20 (im Nordosten).

Tag der Entnahme	8. IX. 1888	8. X. 1889	17. III. 1890	22. X. 1891	4. IV. 1892	27. VI. 1894	22. IV. 1895	16. VI. 1896	14. V. 1897	1. VII. 1898	27. I. 1899	16. XII. 1899
Abdampfrückstand	446·2	179·5	275·0	154·6	201·0	—	—	—	—	—	—	—
Glühverlust	99·8	37·0	45·0	30·6	35·0	—	—	—	—	—	—	—
Oxydirbarkeit	14·56	10·88	9·44	7·52	7·36	—	3·0	3·95	4·97	1·72	5·21	10·0
Salpetersäure	17·8	0	17·0	5·6	Spur	1·7	4·0	2·8	Spur	Spur	Spur	3·5
Salpetrige Säure	0	0	0	0	0	—	0	0	0	0	„	0
Chlor	13·3	14·9	12·1	16·0	18·1	28·0	30·0	25·0	25·0	28·0	24·0	18·0
Ammoniak	Spur	Spur	0	0	0	—	—	0	Spur	0	Spur	Spur

Brunnen 21 (im Südosten).

Tag der Entnahme	19. IV. 1887	4. I. 1888	8. IX. 1888	8. X. 1889	13. III. 1890	29. VII. 1890	21. IV. 1891	22. X. 1891	4. IV. 1892	18. VIII. 1892	28. IV. 1893	21. X. 1893	27. VI. 1894	22. XII. 1894
Abdampfrückstand	352·0	292·0	144·4	163·0	121·4	141·0	125·0	163·4	195·6	149·6	198·4	321·0	—	230·0
Glühverlust	47·0	57·0	18·4	38·0	33·0	13·0	13·5	21·0	39·0	39·4	22·2	98·0	—	40·5
Oxydirbarkeit	18·24	5·76	1·92	5·12	2·4	5·7	2·88	3·2	2·88	2·24	0·73	1·48	—	0·6
Salpetersäure	0	0	0	0	0	0	0	0	Spur	0	Spur	62·0	21·0	43·2
Salpetrige Säure	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—	Spur
Chlor	17·7	11·3	11·5	11·3	12·1	12·4	13·0	11·2	15·6	11·4	15·15	17·4	14·0	16·0
Ammoniak	0	0	Spur	—	0	Spur	0	0	0	0	0	0	—	0

Tabelle I. (Fortsetzung.)

Brunnen 24 (im Südwesten).

Tag der Entnahme	25. VII. 1883	25. I. 1884	15. VIII. 1884	14. II. 1885	6. VIII. 1885	12. II. 1886	4. IX. 1886	19. IV. 1887	4. I. 1888	8. IX. 1888	8. X. 1889	17. III. 1890
Abdampfrückstand	105·0	151·0	123·0	177·0	107·5	100·5	115·5	228·0	266·2	220·1	230·0	181·0
Glühverlust	30·0	44·0	41·0	53·5	41·5	20·5	35·0	37·0	36·0	18·4	52·0	30·0
Oxydirbarkeit	2·6	9·44	5·76	2·08	1·5	3·2	8·32	4·48	6·8	2·24	4·8	2·24
Salpetersäure	13·0	15·2	19·8	26·0	0	9·8	0	0	0	0	0	0
Salpetrige Säure	Spur	0	Spur	Spur	Spur	0	Spur	0	0	0	0	0
Chlor	14·0	14·5	24·3	23·1	16·4	21·3	35·0	19·2	13·0	12·8	13·5	12·4
Ammoniak	0	0	0	0	0	0·2	0	0	0	Spur	Spur	0

Tag der Entnahme	22. X. 1891	4. IV. 1892	22. X. 1893	27. VI. 1894	22. XII. 1894	22. IV. 1895	16. VI. 1896	14. V. 1897	1. VII. 1898	27. I. 1899	16. XII. 1899
Abdampfrückstand	182·0	205·6	226·0	—	175·0	—	—	—	—	—	—
Glühverlust	21·6	19·8	60·0	—	22·5	—	—	—	—	—	—
Oxydirbarkeit	3·52	3·2	2·4	—	2·2	0	1·48	2·63	1·39	1·84	3·8
Salpetersäure	Spur	0	3·6	Spur	Spur	6·0	1·4	Spur	1·9	Spur	0
Salpetrige Säure	0	0	0	—	0	0	0	0	0	0	0
Chlor	14·6	12·8	12·0	14·0	15·0	17·0	18·0	18·0	18·0	19·0	19·0
Ammoniak	0	0	0	—	0	0	0	0	0	0	0

gehalt schwankt bei ein und demselben Brunnen zwischen 11 und 20, steigt selten bis zu 35 mg an. Ammoniak, salpetrige Säure und Salpetersäure sind meist gar nicht oder nur in Spuren vorhanden; jedoch zeigt sich Salpetersäure in einzelnen Brunnenwässern zeitweise selbst in erheblichen Mengen (62 mg bei Brunnen 21 im Jahre 1893), auch unter Umständen, welche nicht immer ohne Weiteres äussere Verunreinigungen wahrscheinlich machen. Da dies auch in Theilen des Terrains vorkommt, die von belegten Grabfeldern weit entfernt und ausserhalb der Richtung des Grundwasserstromes liegen, muss die Ursache in den natürlichen Bodenverhältnissen gesucht werden.

Anhäufung von Salpetersäure findet sich ja[1] an vielen Punkten der norddeutschen Tiefebene, wo Sandschichten mit organischen Substanzen durchsetzt sind und Ammoniak gebildet wird, welches bei Luftzutritt die Umwandlung in Salpetersäure erfährt. Dass höhere Werthe von Salpetersäure auch in ganz einwandsfreiem Grundwasser vorkommen, lehren unsere Analysen des vorzüglichen Cuxhavener Leitungswassers, das aus einem Gelände stammt, wo auf weite Strecken in der Umgebung ober- wie unterirdische Verunreinigungen vollständig ausgeschlossen sind. In demselben finden sich bis zu 50·18 mg Salpetersäure, obgleich seine Oxydirbarkeit einen Permanganatverbrauch von 4 mg pro Liter nicht überschreitet, in der Regel aber einem solchen von nur 1 mg entspricht und es weder Ammoniak noch salpetrige Säure, sowie nur 20 bis 30 mg Chlor und 14 bis 24 mg Schwefelsäure enthält.

Man hat wohl vorübergehend geglaubt aus Befunden, wie sie eben angedeutet wurden, den Schluss ziehen zu dürfen, dass in Schwankungen des Salpetersäuregehaltes die mit den Jahreszeiten wechselnde Intensität der Zersetzungsvorgänge zum Ausdruck kommen könnte, indem die Beschleunigung der letzteren im Sommer einen höheren, ihre Verlangsamung im Winter einen niedrigeren Salpetersäuregehalt des Grundwassers zur Folge hätte. Eine nähere Prüfung dieser Frage hat jedoch mit Bestimmtheit ergeben, dass auf diese Weise das Fallen und Steigen der Salpetersäurewerthe sicher keine Erklärung findet. Das beweisen auch die in Tabelle I zusammengestellten Analysen von Brunnenwässern, deren Beschaffenheit durch Zersetzungsvorgänge gar nicht beeinflusst sein kann.

Die oben angeführten Analysenergebnisse geben also ein Bild von dem ursprünglichen Charakter der Friedhofsbrunnen und liefern Grenzwerthe ihrer normalen Zusammensetzung, deren Ueberschreitung Rück-

---

[1] Vgl. Kurth, Ueber die gesundheitliche Beurtheilung der Brunnenwässer im Bremischen Staatsgebiet, mit besonderer Berücksichtigung des Vorkommens von Ammoniumverbindungen und deren Umwandlungen. *Diese Zeitschrift.* Bd. XIX. S. 1.

Tabelle II.

Brunnen 3 (in der Gärtnerei).

Tag der Entnahme	25. VII. 1883	25. I. 1884	15. VIII. 1884	14. II. 1885	6. VIII. 1885	12. II. 1886	4. IX. 1886	19. IV. 1887	4. I. 1888	8. IX. 1888	8. X. 1889	17. III. 1890	29. VII. 1890	21. IV. 1891	22. X. 1891
Abdampfrückstand .	100·0	142·7	85·0	112·0	88·0	113·0	122·0	134·0	144·0	129·2	113·0	130·6	210·0	213·6	232·3
Glühverlust	30·0	26·0	34·5	19·0	40·0	27·0	51·0	30·0	42·0	48·4	30·0	46·0	48·0	76·4	65·7
Oxydirbarkeit . . .	2·88	7·0	5·76	3·84	2·24	3·84	5·76	15·0	5·6	3·52	5·44	2·88	7·50	1·28	9·28
Salpetersäure . . .	10·4	10·7	17·7	0	12·3	—	28·2	0	15·4	24·4	23·0	21·6	76·7	66·8	19·8
Salpetrige Säure . .	0	Spur	0	Spur	Spur	Spur	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Chlor	14·5	10·9	13·3	10·3	12·7	14·2	14·2	21·3	15·7	13·4	9·2	11·0	14·9	12·8	9·9
Ammoniak	0	Spur	Spur	Spur	0·12	0·2	0	0	0	Spur	0	0·01	0·04	0	0
Keimzahl in 1 ccm .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Tag der Entnahme	4. IV. 1892	18. VIII. 1892	28. IV. 1893	5. V. 1893	21. X. 1893	27. VI. 1894	27. XII. 1894	22. IV. 1895	16. VI. 1896	14. V. 1897	1. VII. 1898	27. I. 1899	16. XII. 1899	19. III. 1901
Abdampfrückstand .	224·5	147·4	131·1	—	180·4	—	192·0	—	—	—	—	—	—	326·7
Glühverlust	35·0	53·0	50·8	—	76·0	—	36·0	—	—	—	—	—	—	86·7
Oxydirbarkeit . . .	6·4	5·12	2·64	—	4·44	—	3·0	2·0	1·52	3·51	2·58	5·21	6·0	6·7
Salpetersäure . . .	51·2	48·0	Spur	—	48·0	17·0	51·1	60·0	70·0	68·5	68·2	39·4	30·8	117·1
Salpetrige Säure . .	0	0	0	—	0	0	—	0	0	0	0	0	0	0
Chlor	14·2	10·3	7·99	—	8·1	10·5	12·0	15·0	16·0	18·0	17·0	17·0	19·0	16·0
Ammoniak	0	0	0	—	0	0	0	0	0	Spur	0	Spur	0	0
Keimzahl in 1 ccm .	—	—	—	6	—	21	75	9	241	80	32	252	82	390

Tabelle III.

Brunnen 22 (im Nordwesten). Die nächsten Grabfelder sind über 200 m entfernt, wurden 1891 belegt.

Tag der Entnahme	25.VII. 1883	25. I. 1884	15.VIII. 1884	14. II. 1885	6.VIII. 1885	12. II. 1886	4. IX. 1886	19. IV. 1887	4. I. 1888	8. IX. 1888	29. VII. 1890	21. IV. 1891
Abdampfrückstand	80·0	73·0	198·0	113·0	118·0	90·0	91·0	398·0	157·0	168·4	100·0	149·0
Glühverlust	30·0	12·0	25·5	37·0	28·5	12·0	20·0	88·0	23·0	21·4	20·0	26·4
Oxydirbarkeit	4·02	5·76	8·96	2·56	1·82	9·6	6·4	8·32	4·48	4·48	5·06	2·56
Salpetersäure	0	0	0	0	6·0	Spur	0	Spur	0	0	Spur	0
Salpetrige Säure	Spur	Spur	Spur	0	Spur	0	Spur	„	0	0	0	0
Chlor	12·0	11·5	12·1	15·6	13·3	16·3	14·2	17·7	9·2	8·5	10·3	9·7
Ammoniak	Spur	Spur	Spur	0	0	0·1	0	Spur	0	Spur	Spur	0
Keimzahl in 1 ccm	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Tag der Entnahme	18. VIII. 1892	18. IV. 1893	27. VI. 1894	22. XII. 1894	22. IV. 1895	16. VI. 1896	14. V. 1897	1. VII. 1898	27. I. 1899	16. XII. 1899	19. III. 1901
Abdampfrückstand	**274·0**	**140·0**	—	**283·5**	—	—	—	—	—	—	**198·0**
Glühverlust	**35·6**	**36·5**	—	**22·5**	—	—	—	—	—	—	**26·7**
Oxydirbarkeit	**3·52**	**2·36**	—	**4·7**	**1·0**	**1·95**	**2·34**	**1·38**	**3·07**	**4·0**	**6·0**
Salpetersäure	**Spur**	**Spur**	**26·6**	**31·8**	**29·0**	**16·4**	**20·7**	**12·4**	**10·1**	**4·3**	**0**
Salpetrige Säure	**0**	—	—	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**Spur**	**0**
Chlor	**22·9**	**11·92**	**14·0**	**12·0**	**18·0**	**14·0**	**14·0**	**16·0**	**11·0**	**13·0**	**12·0**
Ammoniak	**Spur**	—	—	**0**	**0**	**0**	**Spur**	**0**	**0**	**0**	**0**
Keimzahl in 1 ccm	—	**82**	**40**	**59**	**73**	**125**	**110**	**250**	**208**	**20**	**80**

schlüsse auf eine Veränderung ihrer Beschaffenheit gestatten wird. Wenn die chemische Zusammensetzung des Grundwassers durch die Verwesungsvorgänge im Boden verändert würde, wäre mit der fortschreitenden Belegung des Geländes eine Zunahme der Stoffe zu erwarten, welche sich erfahrungsgemäss bei der Zersetzung organischen Materials bilden. Diese Steigerung müsste sich vorübergehend besonders in den Brunnen bemerkbar machen, in deren Nähe Beerdigungen stattgefunden haben und dauernd vor allem in denjenigen, deren Lage in die Richtung des Grundwasserstromes fällt. Bei den ersteren müsste sie zeitlich mit der Belegung benachbarter Grabfelder zusammenfallen, bei den letzteren müsste sie ungefähr eine der wachsenden Beerdigungsziffer proportionale Curve beschreiben.

In der Richtung des Grundwasserstromes, welcher sich dem Alsterbett zu nach Nordwesten wendet, liegen die Brunnen 3 und 22 (Tabelle II und III). Die Befunde des ersteren sind allerdings nicht ohne Weiteres verwerthbar, da er inmitten der Friedhofsgärtnerei gelegen ist, wie bereits oben erwähnt wurde. Die Untersuchungen des letzteren sind dagegen vollkommen einwandsfrei, zumal sich in seiner Nähe bis auf eine Entfernung von etwa 200^m überhaupt keine belegten Grabfelder befinden; ihre Ergebnisse geben also Aufschluss über die Beschaffenheit des Grundwassers beim Verlassen des Friedhofsterrains. Wie aus der nebenstehenden Tabelle IV und den Diagrammen ersichtlich ist, bewegen sich die Analysenbefunde dauernd in den oben als normal hingestellten Grenzen. Erst seit dem Jahre 1894 zeigt sich ein etwas höherer Gehalt an Salpetersäure, der dann bis zum Jahre 1901 allmählich wieder auf Null sinkt. Ob derselbe im Zusammenhang mit der Belegung der nächsten Grabfelder im Jahre 1891 steht, soll später erörtert werden, hier sei nur darauf hingewiesen, dass ein allmählicher Anstieg der als Endproducte der Fäulniss bekannten Stoffe in dem Brunnenwasser bis zum Jahre 1891 nicht eingetreten ist.

Ob ein zeitlicher Zusammenhang der Gehaltsschwankungen mit der Besetzung naheliegender Grabfelder vorhanden ist, lässt sich aus den Analysenbefunden der Brunnen 21, 19, 20, 22 und 25 entnehmen.

Der Brunnen 21 wurde vom Jahre 1887 bis 1901 regelmässig untersucht (s. Tabelle IV) und kann, wie oben erwähnt, bis zum Jahre 1895 als normal angesehen werden, da bis dahin in seiner Umgebung Beerdigungen nicht stattgefunden hatten. In den Jahren 1895 bis 1898 wurden die unmittelbar angrenzenden Grabfelder mit Leichen belegt. Ammoniak und salpetrige Säure fanden sich nun in seinem Wasser seit dem Jahre 1887 höchstens in Spuren und erfuhren auch nach der Belegung des anliegenden Terrains keine Vermehrung. Die Steigerung der Salpetersäurewerthe in den Jahren 1895 bis 1898 lässt sich mit den gleichzeitigen

Tabelle IV.

Brunnen 21 (im Südosten). Belegung der unmittelbar angrenzenden Grabfelder 1895 bis 1898.

Tag der Entnahme	19. IV. 1887	4. I. 1888	8. IX. 1888	8. X. 1889	13. III. 1890	29. VII. 1890	21. IV. 1891	22. X. 1891	4. IV. 1892	18. VIII. 1892	28. IV. 1893
Abdampfrückstand	352·0	292·0	144·4	163·0	121·4	141·0	125·0	163·4	195·6	149·6	198·4
Glühverlust	47·0	57·0	18·4	38·0	33·0	13·0	13·5	21·0	39·0	39·4	22·2
Oxydirbarkeit	18·24	5·76	1·92	5·12	2·4	5·7	2·88	3·2	2·88	2·24	0·73
Salpetersäure	0	0	0	0	0	0	0	0	Spur	0	Spur
Salpetrige Säure	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Chlor	17·7	11·3	11·5	11·3	12·1	12·4	13·0	11·2	15·6	11·4	15·15
Ammoniak	0	0	Spur	—	0	Spur	0	0	0	0	0
Keimzahl in 1 ccm	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	264

Tag der Entnahme	21. X. 1893	27. VI. 1894	22. XII. 1894	22. IV. 1895	16. VI. 1896	14. V. 1897	1. VII. 1898	17. I. 1899	16. XII. 1899	19. III. 1901
Abdampfrückstand	321·0	—	230·0	—	—	—	—	—	—	246·7
Glühverlust	98·0	—	40·5	—	—	—	—	—	—	36·7
Oxydirbarkeit	1·48	—	0·6	0	1·52	2·92	1·15	0·61	10·4	2·9
Salpetersäure	62·0	21·0	43·2	27·0	10·0	5·1	4·6	Spur	0	0
Salpetrige Säure	0	—	Spur	0	0	0	0	„	0	0
Chlor	17·4	14·0	16·0	19·0	20·0	22·0	23·0	20·0	18·0	34·0
Ammoniak	0	—	0	0	0	Spur	0	0	Spur	0
Keimzahl in 1 ccm	—	300	1117	30	222	210	510	26	72	110

Tabelle V.

Brunnen 19 (im Nordosten). Belegung der nächsten Grabfelder von 1885 bis 1887.

Tag der Entnahme	17. IV. 1887	4. I. 1888	8. IX. 1888	29. VII. 1890	21. IV. 1891	18. VIII. 1892	28. IV. 1893	27. VI. 1894	22. XII. 1894	22. IV. 1895	16. VI. 1896	14. V. 1897	1. VII. 1898	27. I. 1899	16. XII. 1899	19. III. 1901
Abdampfrückstand .	400·0	464·0	349·6	283·0	193·4	266·0	251·7	—	350·0	—	—	—	—	—	—	371·3
Glühverlust	25·0	37·6	99·4	55·0	47·4	58·0	25·5	—	22·5	—	—	—	—	—	—	33·0
Oxydirbarkeit . . .	8·64	14·24	7·04	10·02	8·0	6·04	4·08	—	2·2	0	5·77	3·80	3·16	2·45	4·7	6·0
Salpetersäure . . .	Spur	7·2	0	0	0	Spur	0	0	0	6·0	5·9	8·1	11·8	7·8	Spur	0
Salpetrige Säure . .	—	Spur	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Chlor	21·3	8·6	12·1	14·9	15·6	11·4	14·15	25·0	27·0	35·0	25·0	26·0	29·0	21·0	24·0	18·0
Ammoniak	1·1	Spur	Spur	Spur	0	0·1	0	—	0	0	0	0	0	0	Spur	0
Keimzahl in 1 ccm .	—	—	–	—	—	—	—	143	45	143	308	84	1010	358	162	144

Tabelle VI.

Brunnen 20 (im Nordosten). Belegung der nächsten, aber fast 150m entfernten, Grabfelder 1901 bis 1902.

Tag der Entnahme	8. IX. 1888	8. X. 1889	17. III. 1890	22. X. 1891	4. IV. 1892	27. VI. 1894	22. IV. 1895	16. VI. 1896	14. V. 1897	1. VII. 1898	27. I. 1899	16. XII. 1899	19. III. 1901
Abdampfrückstand .	446·2	179·5	275·0	154·6	201·0	—	—	—	—	—	—	—	157·0
Glühverlust	99·8	37·0	45·0	30·6	35·0	—	—	—	—	—	—	—	47·0
Oxydirbarkeit . . .	14·56	10·88	9·44	7·52	7·36	—	3·0	3·95	4·97	1·72	5·21	10·0	3·5
Salpetersäure . . .	17·8	0	17·0	5·6	Spur	1·7	4·0	2·8	Spur	Spur	Spur	3·5	40·0
Salpetrige Säure . .	0	0	0	0	0	—	0	0	0	0	„	0	0
Chlor	13·3	14·9	12·1	16·0	18·1	28·0	30·0	25·0	25·0	28·0	24·0	18·0	18·0
Ammoniak	Spur	Spur	0	0	0	—	0	0	Spur	0	Spur	Spur	0
Keimzahl in 1 ccm .	—	—	—	—	—	140	14	52	24	120	212	202	68

Tabelle VII.

Brunnen 24 (im Südwesten). Belegung der nächstgelegenen Grabfelder 1900 und 1901.

Tag der Entnahme	25. VII. 1883	25. I. 1884	15. VIII. 1884	14. II. 1885	6. VIII. 1885	12. II. 1886	4. IX. 1886	19. IV. 1887	4. I. 1888	8. IX. 1888	8. X. 1889	17. III. 1890
Abdampfrückstand	105·0	151·0	123·0	177·0	107·5	100·5	115·5	228·0	266·2	220·1	230·0	181·0
Glühverlust	30·0	44·0	41·0	53·5	41·5	20·5	35·0	37·0	36·0	18·4	52·0	30·0
Oxydirbarkeit	2·6	9·44	5·76	2·08	1·5	3·2	8·32	4·48	6·8	2·24	4·8	2·24
Salpetersäure	13·0	15·2	19·8	26·0	0	9·8	0	0	0	0	0	0
Salpetrige Säure	Spur	0	Spur	Spur	Spur	0	Spur	0	0	0	0	0
Chlor	14·0	14·5	24·3	23·1	16·4	21·3	35·0	19·2	13·0	12·8	13·5	12·4
Ammoniak	0	0	0	0	0	0·2	0	0	0	Spur	Spur	0
Keimzahl in 1 ccm	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Tag der Entnahme	22. X. 1891	4. IV. 1892	22. X. 1893	27. VI. 1894	22. XII. 1894	22. IV. 1895	16. VI. 1896	14. V. 1897	1. VII. 1898	27. I. 1899	16. XII. 1899	19. III. 1901
Abdampfrückstand	182·0	205·6	226·0	—	175·0	—	—	—	—	—	—	220·0
Glühverlust	21·6	19·8	60·0	—	22·5	—	—	—	—	—	—	23·3
Oxydirbarkeit	3·52	3·2	2·4	—	2·2	0	1·48	2·63	1·39	1·84	3·8	2·6
Salpetersäure	Spur	0	3·6	Spur	Spur	6·0	1·4	Spur	1·9	Spur	0	0
Salpetrige Säure	0	0	0	—	0	0	0	0	0	0	0	0
Chlor	14·6	12·8	12·0	14·0	15·0	17·0	18·0	18·0	18·0	19·0	19·0	16·0
Ammoniak	0	0	0	—	0	0	0	0	0	0	0	0
Keimzahl in 1 ccm	—	—	—	21	35	91	459	770	328	204	106	230

Beerdigungen nicht in Zusammenhang bringen, denn sie begann nicht erst im Jahre 1895, sondern zeigte sich bereits 2 Jahre früher bis zu einer Höhe von 62 und 21 mg im Liter. Der Chlorgehalt war allerdings in den Jahren 1895 bis 1899 etwas höher als früher, aber einerseits sind diese Mengen an und für sich nur sehr gering und andererseits kam auch vor und längere Zeit nach der Belegung hin und wieder — 1887: 17·7, 1893: 17·4, 1901: 34·0 mg — eine Erhöhung des Chlorgehaltes vor. Die Oxydirbarkeit endlich war gerade in den Jahren nach 1895 geringer als vorher.

Aehnlich wie bei diesem Brunnen verhält es sich bei den übrigen. In dem nach Nordosten gelegenen Brunnen 19 (Tabelle V) erschien zwar nach Belegung des angrenzenden Terrains im Jahre 1887 Ammoniak in einer Menge von 1·1 mg, auch etwas mehr salpetrige Säure, aber bereits in der nächsten Untersuchungsperiode, also 1 Jahr nach dem Aufhören der Belegung, waren nur noch Spuren aufzufinden. Salpetersäure zeigte sich im Jahre 1888, verschwand aber wieder im folgenden Jahre und wurde in den Jahren 1895 bis 1899 in Mengen bis zu 11·8 mg nachgewiesen, ohne dass in dieser Zeit eine Beerdigung in der Nähe stattgefunden hatte.

Bei dem Brunnen 20 (Tabelle VI) ist nur der Salpetersäuregehalt von 40·0 mg des Jahres 1901 als auffallend hervorzuheben, doch ist dabei zu berücksichtigen, dass dieses Wasser stets salpetersäurehaltig (bis zu 17·8 mg) war und dass die nächsten Grabfelder, mit deren Belegung die Steigerung zeitlich zusammenfällt, beinahe 150 m von dem Brunnen entfernt sind.

Ebenso findet sich in dem Brunnen 22 (s. oben Tabelle III) 3 Jahre nach Belegung der nächsten Grabfelder ein höherer Salpetersäuregehalt. Wenn man aber berücksichtigt, dass diese Gräber etwa 200 m entfernt liegen, dass ferner in dem Wasser des Brunnens 24 (Tabelle VII) ebenfalls 5 Jahre hindurch Salpetersäure in Mengen von 9·8 bis 26·0 mg aufgefunden wurde zu einer Zeit, wo keine Beerdigung in der Nähe stattfand, während in den Jahren der Belegung nahe gelegener Grabfelder keine Salpetersäure in diesen Brunnen nachweisbar war, so erscheint ein ursächlicher Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Salpetersäure im Brunnen 22 und der Belegung der Grabfelder zum mindesten zweifelhaft, zumal im Uebrigen die Zusammensetzung des Wassers dafür keine Anhaltspunkte bietet.

Der im Nordwesten gelegene Brunnen 25 endlich (Tabelle VIII) zeigt keine auffallenden Befunde. Die nächstgelegenen Grabfelder wurden in den Jahren 1883 bis 1885 belegt, die Analysenwerthe halten sich aber während der ganzen Zeit von 1886 bis 1901 annähernd auf gleicher Höhe.

Tabelle VIII.

Brunnen 25 (im Nordwesten). Belegung der nächstgelegenen Grabfelder 1883 bis 1885.

Tag der Entnahme	4. IX. 1886	19. IV. 1887	4. I. 1888	8. IX. 1888	8. X. 1889	17. III. 1890	22. X. 1891	4. IV. 1892	5. V. 1894
Abdampfrückstand	113·0	142·0	127·0	70·6	85·0	134·6	139·8	171·6	—
Glühverlust	21·0	33·0	22·0	14·2	23·0	38·0	33·0	53·0	—
Oxydirbarkeit	7·04	3·52	3·52	0·64	6·4	6·8	8·48	8·0	—
Salpetersäure	11·3	0	0	0	0	21·4	5·5	28·1	—
Salpetrige Säure	Spur	0	0	0	0	0	0	0	—
Chlor	12·7	14·2	7·8	9·9	11·3	10·6	9·6	12·1	—
Ammoniak	Spur	0	0	0	Spur	0·01	0	0	—
Keimzahl in 1 ccm	—	—	—	—	—	—	—	—	463

Tag der Entnahme	27. VI. 1894	22. XII. 1894	22. IV. 1895	16. VI. 1896	14. V. 1897	1. VII. 1898	27. I. 1899	16. XII. 1899	19. III. 1901
Abdampfrückstand	—	107·5	—	—	—	—	—	—	116·7
Glühverlust	—	17·5	—	—	—	—	—	—	30·0
Oxydirbarkeit	—	7·4	2·0	4·56	7·31	4·31	4·6	5·0	5·7
Salpetersäure	9·7	0	12·0	Spur	Spur	Spur	Spur	0	16·0
Salpetrige Säure	—	0	0	0	0	0	0	0	0
Chlor	14·0	10·0	19·0	17·0	16·0	18·0	13·0	12·0	12·0
Ammoniak	—	0	0	0	Spur	0	Spur	0	0
Keimzahl in 1 ccm	1200	42	19	73	536	80	15	12	22

Tabelle IX.

Brunnen 18 (auf dem jüd. Friedhof) und **18a** (ebenda).

Belegung der Grabfelder in der Umgebung von 1884 bis 1902.

Tag der Entnahme	25. VII. 1883	25. I. 1884	15. VIII. 1884	14. II. 1885	6. VIII. 1885	12. II. 1886	4. IX. 1886	19. IV. 1887	4. I. 1888	15. IX. 1888	8. X. 1889	17. III. 1890	22. X. 1891
Abdampfrückstand	120·0	365·0	214·0	291·0	229·5	392·0	374·0	419·0	464·0	522·4	265·0	301·0	239·0
Glühverlust	30·0	54·0	37·0	65·0	87·0	110·0	104·5	134·0	101·6	120·4	60·0	73·0	43·0
Oxydirbarkeit	6·6	7·68	8·96	5·28	4·48	7·04	8·96	4·16	6·08	8·48	8·96	5·44	8·64
Salpetersäure	6·0	32·8	26·3	32·4	0	56·4	54·0	55·6	56·8	93·6	45·8	49·5	21·4
Salpetrige Säure	Spur	Spur	Spur	Spur	Spur	Spur	Spur	Spur	0	0	0	0	0
Chlor	13·3	46·0	27·3	27·8	23·3	34·1	44·7	44·7	32·9	53·2	25·5	33·7	16·0
Ammoniak	0	0	Spur	0	0	0·2	Spur	Spur	0	Spur	Spur	0	0
Keimzahl in 1 ccm	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Tag der Entnahme	4. IV. 1892	21. X. 1893	30. IV. 1894	22. XII. 1894	22. IV. 1895	28. VI. 1895	5. IX. 1895	30. I. 1896	16. VI. 1896	14. V. 1897	1. VII. 1898	27. I. 1899	16. XII. 1899
Abdampfrückstand	287·0	490·0	548·2	444·5	—	220·0	215·0	—	—	—	—	—	—
Glühverlust	56·5	156·0	121·7	37·5	—	40·0	42·5	—	—	—	—	—	—
Oxydirbarkeit	7·04	4·44	9·5	5·4	3·0	1·43	1·84	2·19	1·28	2·18	1·79	4·01	7·0
Salpetersäure	30·4	104·4	—	80·1	112·0	0	0	0	0	Spur	0	0	0
Salpetrige Säure	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Chlor	19·7	55·7	—	51·0	90·0	16·0	16·0	17·0	15·0	16·0	16·0	16·0	18·0
Ammoniak	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Spur	0	Spur	Spur
Keimzahl in 1 ccm	—	—	597	—	26	293	54	49	3	4	0	2	8

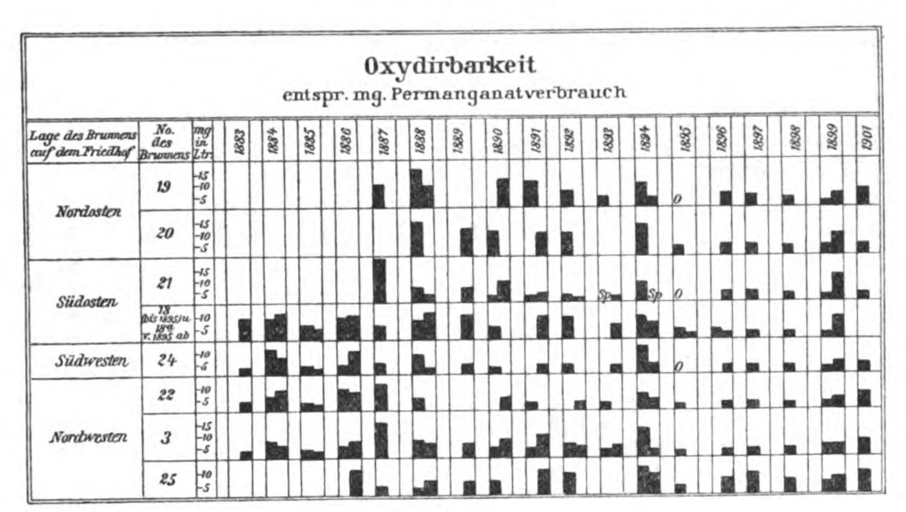


Fig. 3.

Salpetersäure

Lage des Brunnens auf dem Friedhof — No. des Brunnens — mg in Ltr. — 1883 1884 1885 1886 1887 1888 1889 1890 1891 1892 1893 1894 1895 1896 1897 1898 1899 1901

Nordosten: 19, 20

Südosten: 21, 18 (bis 1895) u. 18a v. 1895 ab

Südwesten: 24

Nordwesten: 22, 3, 25

Fig. 4.

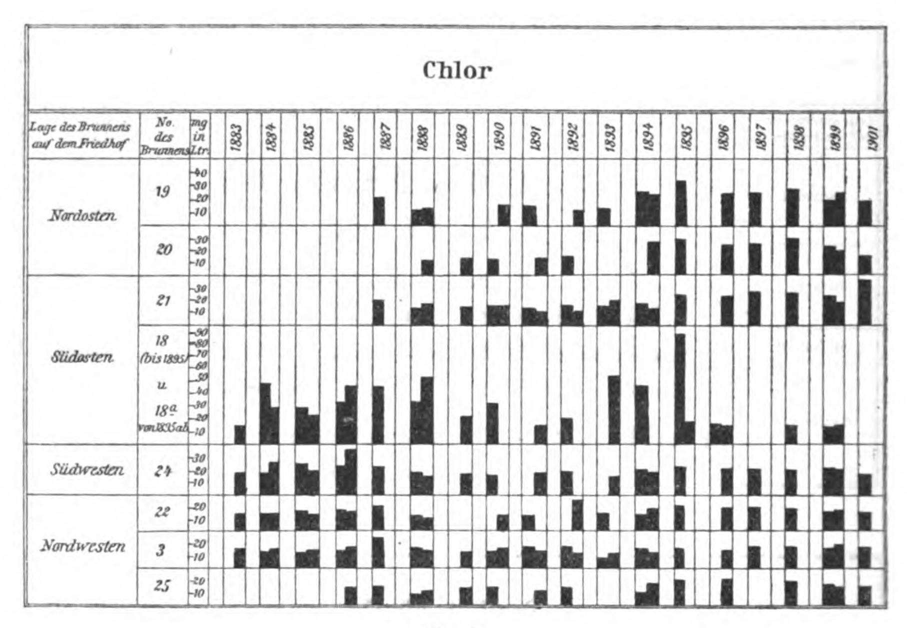

Chlor
Lage des Brunnens auf dem Friedhof
No. des Brunnens
mg in Ltr.
1883
1884
1885
1886
1887
1888
1889
1890
1891
1892
1893
1894
1895
1896
1897
1898
1899
1901
Nordosten
19
20
Südosten
21
18 (bis 1895) u. 18a von 1895 ab
Südwesten
24
Nordwesten
22
3
25

Fig. 5.

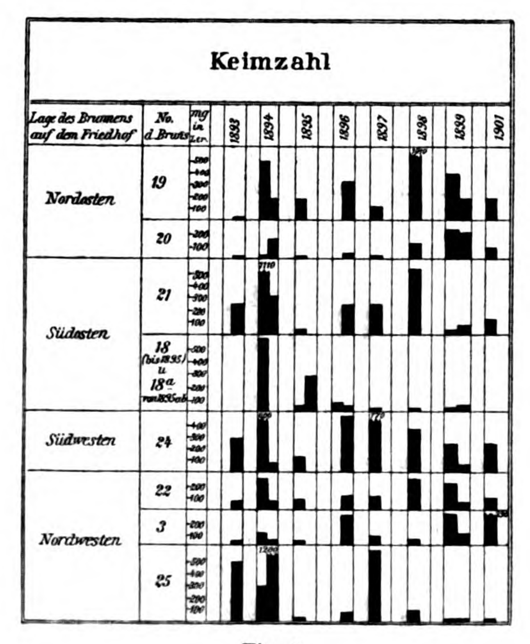

Keimzahl
Lage des Brunnens auf dem Friedhof
No. d. Brunns
mg in Ltr.
1893
1894
1895
1896
1897
1898
1899
1901
Nordosten
19
20
Südosten
21
18 (bis 1895) u. 18a von 1895 ab
Südwesten
24
Nordwesten
22
3
25

Fig. 6.

Die dargelegten Beobachtungen, die an der Hand der Tabellen und Diagramme (Figg. 3 bis 6), sowie der auf dem Situationsplan (Fig. 1) verzeichneten Belegungsdaten leicht zu überblicken sind, lassen erkennen, dass von einer ungünstigen Beeinflussung des Grundwassers durch die Erdgräber nicht die Rede sein kann, und dass auch vorübergehende Steigerungen der Salpetersäure in den Bodenwässern nicht ohne Weiteres auf das Anwachsen der Beerdigungsziffer bezogen werden dürfen.

Wie unberechtigt die Annahme einer Verschlechterung des Grundwassers selbst durch Jahre lang fortgesetzte Beerdigungen ist und eine wie viel grössere Bedeutung anderen Quellen der Verunreinigung zukommt, zeigt ein Vergleich der Analysenbefunde von Brunnen 18 und 18a, die in einer Tabelle (Tabelle IX) nebeneinandergestellt und auch in einer Rubrik der Diagramme (Figg. 3 bis 6) zur Anschauung gebracht sind. Die Brunnen liegen in derselben Abtheilung des Friedhofs, deren Grabfelder seit dem Jahre 1884 fortgesetzt mit Leichen belegt wurden, dicht neben einander, ihr Wasser zeigt aber in seiner chemischen Zusammensetzung eine auffallende Verschiedenheit. Was Zuflüsse von unreinem Oberflächenwasser in kurzer Zeit bewirkten, haben reguläre Beerdigungen in einer langen Reihe von Jahren noch nicht erreicht: Während im Brunnen 18 fast alle in Frage kommenden Stoffe die normalen Grenzwerthe andauernd weit überschreiten, liefert der Brunnen 18a ein Wasser, das zu den reinsten des ganzen Geländes gehört.

Eher als in den Brunnen müsste sich der Einfluss der Verwesungsvorgänge in der Beschaffenheit des Drainwassers zu erkennen geben, das nur 1 bis $1^1/_2$ m unter den Grabfeldern hergeleitet, während deren Belegung in erster Linie Veränderungen in der chemischen Zusammensetzung erfahren könnte. Bei der Beurtheilung der Untersuchungsergebnisse ist jedoch nicht ausser Acht zu lassen, dass die Mehrzahl der Drains Wasser führt, welches in den Sammelbrunnen und Einsteigschächten an den Kreuzungspunkten des Röhrennetzes stagnirt hat und hier durch thierische und pflanzliche Organismen verunreinigt sein kann. Welchen Umfang derartige Verunreinigungen thatsächlich oft annehmen, bewies uns die grosse Anzahl von Fröschen, die bei der Entnahme der Wasserproben gelegentlich in den Schächten angetroffen wurde.

Vollkommen einwandsfrei sind deshalb nur die Analysenergebnisse von einzelnen Drainwässern aus abgegrenzten Parzellen in der Peripherie des Geländes, wo hinter den Entnahmestellen noch kein Sammelschacht eingeschaltet ist. Verwerthbar sind jedoch auch die Befunde einer Anzahl von Drainwässern, in deren Stromgebiet sich wenigstens nur einzelne Sammelschächte befinden, zumal auf sie zu beziehende Verunreinigungen bislang in den Untersuchungsergebnissen wenig zum Ausdruck gekommen sind.

Da es zu weit führen würde, sämmtliche Drains aufzuzählen, so sind nur die Untersuchungsergebnisse von einigen Drainwässern, welche von diesem Gesichtspunkte aus am meisten Beachtung verdienen, in den Tabellen X bis XIV wiedergegeben.

Tabelle X.

Drain J1 in unbelegtem Gebiet.

Entnahmestelle	J_1	Entnahmestelle	J_1
Tag der Entnahme	19. III. 1901	Tag der Entnahme	19. III. 1901
Abdampfrückstand . .	158·0	Salpetrige Säure . . .	0
Glühverlust	40·0	Chlor	14·0
Oxydirbarkeit	3·5	Ammoniak	0
Salpetersäure	31·5	Keimzahl in 1 ccm . . .	40

Tabelle XI.

Drain 35 (35a östlicher Arm, 35b südwestlicher Arm).
Belegung von Grabfeldern im Drainagegebiet 1898 bis 1902.

Entnahmestelle	35a	35a	35a	35b	35a	35a	35a
Tag der Entnahme	30. IV. 1894	27. VI. 1894	22. XII. 1894		22. IV. 1895	16. VI. 1896	14. V. 1897
Abdampfrückstand .	146·6	—	137·5	115·0	—	—	—
Glühverlust	56·6	—	32·5	25·0	—	—	—
Oxydirbarkeit . . .	6·2	—	3·3	2·2	6·7	5·17	7·31
Salpetersäure . . .	—	19·4	Spur	Spur	39·3	27·1	18·5
Salpetrige Säure . .	Spur	0	0	0	0	0	0
Chlor	—	14·0	14·0	11·0	18·0	42·0	19·0
Ammoniak	0	—	0	0	0	Spur	Spur
Keimzahl in 1 ccm .	120	12	0	5	4	3	3

Entnahmestelle	35b	35a	35a	35b	35b	35a
Tag der Entnahme	14. V. 1897	1. VII. 1898	27. I. 1899		19. III. 1901	
Abdampfrückstand .	—	—	—	—	176·0	190·0
Glühverlust	—	—	—	—	64·0	65·0
Oxydirbarkeit . . .	2·04	7·18	5·52	2·76	3·8	5·1
Salpetersäure . . .	7·4	32·1	12·9	Spur	42·8	57·2
Salpetrige Säure . .	0	0	0	0	0·04	0·07
Chlor	11·0	30·0	18·0	11·0	24·0	24·0
Ammoniak	Spur	0	0	0	0	0·59
Keimzahl in 1 ccm .	3	12	4	4	1820	670

Tabelle XII.

Drain 38 (38a östlicher, 38b südöstlicher Arm).

Belegung der Grabfelder im Drainagegebiet 1895 bis 1897.

Entnahmestelle	38a	38b	38a	38a
Tag der Entnahme	22. XII. 1894		14. V. 1897	19. III. 1901
Abdampfrückstand . . .	139·0	136·0	—	410·0
Glühverlust	22·5	24·0	—	14·3
Oxydirbarkeit	3·6	1·6	3·58	5·1
Salpetersäure	0	Spur	8·8	157·1
Salpetrige Säure	0	0	Spur	0
Chlor	11·0	12·0	17·0	24·0
Ammoniak	0	0	0	0·5
Keimzahl in 1 ccm . . .	8	10	11	44

Die Beschaffenheit des Drainwassers entspricht im Allgemeinen der Zusammensetzung der Brunnenwässer. Sein ursprünglicher Charakter zeigt sich in den Untersuchungsergebnissen (Tabelle X) des Drains J_1 (im Norden), der sein Wasser nur aus jungfräulichen Theilen des Geländes bezieht und des Drains 35 vor Beginn der Beerdigungen in seinem Entwässerungsgebiet (im Jahre 1898). Nach dem Ergebniss ihrer Analysen enthält das normale Drainwasser des Friedhofsgeländes höchstens Spuren von Ammoniak und salpetriger Säure, dagegen Salpetersäure gelegentlich in nicht unerheblicher Menge (Drain 35 im Jahre 1895: 39·3, Drain J_1 im Jahre 1901: 31·5 mg im Liter). Dies ist ein weiterer Beweis unserer oben ausgesprochenen Ansicht, dass zeitweilige Steigerungen des Salpetersäuregehaltes in den Brunnen nicht ohne Weiteres auf Rechnung der Leichenzersetzung gesetzt werden dürfen, denn hier handelt es sich, wie nochmals besonders hervorgehoben sei, um Drainwasser aus ganz unbelegtem Boden. Die Oxydirbarkeit ist niedrig, entspricht höchstens einem Permanganatverbrauch von 7·31 mg pro Liter. Der Chlorgehalt überschreitet nur ein Mal, bei Drain 35 im Jahre 1896 die Höhe von 20 mg.

Zur Prüfung des Einflusses von Beerdigungen im Drainagegebiet eignen sich am meisten die Untersuchungsergebnisse der Drainwässer 35 (Tabelle XI) und 38 (Tabelle XII), die aus umschriebenen Bezirken im südöstlichen Theil des Friedhofes stammen und ohne Gefahr nachträglicher Verunreinigung zu den Probeentnahmestellen gelangen. Da hier Analysen aus der Zeit vor, während und nach der Belegung des Drainagegebietes vorliegen, liefern sie ein besonders bemerkenswerthes Beobachtungsmaterial. Bei Drain 35 ist zwar in den Jahren 1898 und 1901 zur Zeit der Belegung des Entwässerungsgebietes der Salpetersäuregehalt gegenüber

den vorhergehenden Untersuchungsperioden etwas gestiegen, aber nur unwesentlich höher als er vorübergehend auch schon bei noch jungfräulichem Zustand des Geländes gewesen war. Ammoniak und salpetrige Säure zeigen nur im Jahre 1901 einen minimalen Anstieg, während beide Substanzen in den ersten Jahren nach Beginn der Belegung völlig fehlten. Der Chlorgehalt bleibt unter den vor Beginn der Beerdigungen gefundenen höchsten Werthen. Die Oxydirbarkeit ist nicht grösser geworden und auch hinsichtlich des Abdampfrückstandes und des Glühverlustes kann von einer nennenswerthen Zunahme nicht die Rede sein.

Bei Drain 38 halten sich alle Analysenwerthe während der Belegung in den oben als normal angenommenen Grenzen und zeigen erst im Jahre 1901 eine bemerkenswerthe Steigerung. Ob dieser auffallende Befund, der in dem ganzen Beobachtungsmaterial vereinzelt dasteht, vier Jahre nach Beerdigung der letzten Leiche als Folge der Belegung des Terrains aufgefasst werden muss, wage ich nicht zu entscheiden.

Drain 26 und 27 (Tabelle XIII) communiciren mit einander und führen Wasser von ziemlich übereinstimmender Beschaffenheit, weshalb die Ergebnisse ihrer Untersuchungen sich gegenseitig ergänzen. Der erstere zeigt im Jahre 1888 und 1891, der letztere 1890 und 1892 erheblicheren Gehalt an Salpetersäure, nachdem im Drainagegebiet beerdigt worden war, doch finden sich auch in den Jahren 1893 bis 1895 beträchtliche Steigerungen, nachdem eine Reihe von Jahren keine Beerdigung mehr stattgefunden hatte. Salpetrige Säure fehlt während der ganzen Zeit, Ammoniak ist überhaupt nicht oder nur in geringen Mengen vorhanden und ebenso wenig lässt die übrige Zusammensetzung der Wässer eine Beeinflussung durch die Belegung der Grabfelder auch nur einigermaassen deutlich erkennen. Besonders ist zu beachten, wie ausserordentlich niedrig die Oxydirbarkeit dauernd geblieben ist.

Das Wasser des Drain 17 (Tabelle XIV) zeigt in der langen Reihe der häufig wiederholten Untersuchungen einen wechselnden aber keineswegs allmählich zunehmenden Gehalt an den in Frage kommenden Substanzen, obgleich das Drainagegebiet seit 1884 ununterbrochen belegt wurde.

Bei manchen der übrigen Drains geht der Salpetersäuregehalt zeitweise oder dauernd über das als normal anzusehende Maass weit hinaus. Da diese Steigerungen zuweilen mit der stärkeren Belegung der betreffenden Drainagegebiete zeitlich zusammenfallen oder sich ihnen anschliessen, muss es dahin gestellt bleiben, ob sie dadurch hervorgerufen wurden, ob sie der Ausdruck von natürlichen Gehaltsschwankungen sind, wie sie auch in ganz unbelegten Theilen des Geländes zur Beobachtung kommen oder ob sie die Folge von Verunreinigungen in Einsteigschächten sind, von denen die hier in Frage kommenden Drainwässer sämmtlich einige, viele

Tabelle XIII. **Drain 26. Drain 27.**

Belegung von Grabfeldern im Drainagegebiet 1882, 1883, 1885 bis 1888, 1891.

Entnahmestelle	26	26	26	26	26	26	26	27	27	27	27
Tag der Entnahme	12. II. 1886	4. I. 1888	30. XI. 1888	21. IV. 1891	21. X. 1893	22. XII. 1894	22. IV. 1895	17. III. 1890	4. IV. 1892	22. IV. 1895	14. V. 1897
Abdampfrückstand	169·5	308·5	446·6	392·5	292·0	380·0	—	301·4	342·0	—	—
Glühverlust	39·0	69·5	142·2	118·0	118·0	46·0	—	74·0	64·0	—	—
Oxydirbarkeit	6·72	5·44	4·96	2·08	1·48	1·6	0·6	2·72	4·16	0·3	—
Salpetersäure	Spur	0	84·9	110·0	46·0	37·5	53·3	46·0	71·2	30·5	—
Salpetrige Säure	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—
Chlor	14·2	12·4	14·7	16·0	9·8	14·0	20·0	16·3	13·7	20·0	—
Ammoniak	Spur	0	Spur	0	0·04	0	0	0·02	0	0	—
Keimzahl in 1 ccm	—	—	—	—	—	92	44	—	—	11 340	46

Tabelle XIV. **Drain 17.**

Belegung von Grabfeldern im Drainagegebiet von 1884 bis 1902.

Entnahmestelle	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17
Tag der Entnahme	25. I. 1884	14. II. 1885	12. II. 1886	30. XI. 1888	29. VII. 1890	21. IV. 1891	22. XII. 1894	22. IV. 1895	14. V. 1897	27. I. 1899	19. III. 1901
Abdampfrückstand	140·0	112·0	100·0	129·0	109·0	141·0	128·5	—	—	—	113·3
Glühverlust	50·0	34·9	36·0	37·2	27·0	33·4	35·0	—	—	—	28·3
Oxydirbarkeit	5·76	2·56	1·48	4·16	5·6	2·56	2·4	1·4	3·8	3·07	3·5
Salpetersäure	22·0	0	23·0	31·8	70·3	18·0	0	8·3	2·2	6·7	0
Salpetrige Säure	Spur	Spur	Spur	0	0	0	0	0	Spur	0	0
Chlor	14·5	12·1	12·1	22·0	11·4	13·5	14·0	18·0	16·0	14·0	16·0
Ammoniak	Spur	0	1·8	0	0·03	0	0	0	Spur	0	0·25
Keimzahl in 1 ccm	—	—	—	—	—	—	2	53	114	270	128

auch eine ganze Reihe passiren müssen, ehe sie die Probeentnahmestellen erreichen. Mag die Vermehrung der Salpetersäure nun eine Folge der Leichenzersetzung im Boden, das Endproduct derselben sein oder nicht, sie steigt im Allgemeinen nicht höher als in vielen Brunnenwässern, die dauernd ohne Nachtheile getrunken werden.

Die Ergebnisse der bakteriologischen Untersuchungen, die seit dem Jahre 1893 neben den chemischen ausgeführt wurden, werden durch unvermeidbare Versuchsfehler, welche in der Beschaffenheit der Probeentnahmestellen gegeben sind, in ihrem Werthe wesentlich beeinträchtigt. Die Brunnen sind mit Holzdeckeln versehen, welche den Zutritt von Staub und sonstigen Verunreinigungen zum Wasser nicht mit Sicherheit ausschliessen lassen. Die Drainwässer sind durch Stagniren in den weiten Sammelschächten zum grössten Theil nicht einwandsfrei. Dadurch erklären sich die ausserordentlich grossen Schwankungen in der Keimzahl innerhalb kurzer Zeit. Immerhin ist bemerkenswerth, dass bei keinem einzigen der untersuchten Wässer die Tendenz zum constanten Steigen der Keimzahl mit der fortschreitenden Belegung des Geländes mit Leichen zu Tage tritt und dass vorübergehende Vermehrung der Keime weder im Brunnen- noch im Drainwasser mit einiger Regelmässigkeit gerade in die Perioden der Belegung der in Frage kommenden Grabstätten fällt. Wie niedrig die Keimzahl sowohl im Brunnen- wie im Drainwasser auch nach Beerdigungen in nahen Grabfeldern oft bleiben, ist aus den Tabellen und Diagrammen ohne Weiteres zu ersehen. Im Brunnen **18a** finden sich trotz fortgesetzter Belegung seiner Umgebung seit dem Jahre 1896 nur vereinzelte (0—8) Keime. Drain 35 führt nach der Belegung seines Drainagegebietes in den Jahren 1898 und 1899: 12 bezw. 4 Keime, Drain 17 im Jahre 1894 nur 2, nachdem sein Entwässerungsgebiet 11 Jahre lang ununterbrochen zu Beerdigungen benutzt worden war.

Nach dem Ergebniss unserer Untersuchungen ist also mit der fortschreitenden Belegung des Friedhofes eine Verunreinigung der Gewässer seines Untergrundes nicht eingetreten. Ihr Ausbleiben trotz dichtester Aneinanderlagerung der Leichen, die bei ca. 12000 Beerdigungen pro Jahr zu einer beträchtlichen Anhäufung von Fäulnissmaterial auf engbegrenztem Raum führen muss, lehrt zur Genüge, dass bei geeigneter Zusammensetzung des Bodens Trockenlegung des Terrains bis zu einer Tiefe von einem halben Meter unter der Grabessohle unter allen Umständen genügt, um die Verbreitung von Stoffen, die durch ihre chemischen oder biologischen Eigenschaften Bedenken erregen können, mit Sicherheit auszuschliessen, dass die Filtrationswirkung und Absorptionskräfte der umgebenden Erdschicht vollauf im Stande ist, sie ihrer schädlichen Eigenschaften zu entkleiden.

[Aus der medicinischen Klinik zu Breslau.]

Ein Beitrag zur Typhusdiagnose aus dem Stuhle mittels des v. Drigalski-Conradi'schen Verfahrens.

Von

Privatdocent Dr. **Paul Krause**,
Oberarzt der Klinik.

und

Dr. **Georg Stertz**,
Volontär-Assistenten am allgem. Krankenhause zu Hamburg-Eppendorf.

Trotz vielfacher Versuche, auf eine einfache und schnelle Weise den Typhusbacillus aus dem Stuhle Typhuskranker zu isoliren — wir erinnern hier nur an die von Holz, von Elsner, von Piorkowski, von Weil angegebenen Methoden —, muss nach wie vor zugegeben werden, dass sich keine der bisherigen Methoden eine allgemeine Anerkennung verschaffen konnte: sie gaben, auch in der Hand geübter Bakteriologen, nur unsichere und wechselnde Resultate.

Um so freudiger war es zu begrüssen, dass, anknüpfend an die Versuche von Wurtz (1), von v. Drigalski und Conradi (2) aus dem Koch'schen Institute ein neues Verfahren angaben und gleichzeitig von Erfolgen berichten konnten, die im Bestätigungsfalle zweifellos einen Wendepunkt in der bakteriologischen Typhusdiagnose bedeuten mussten.

Es scheint sich dieses Verfahren schnell einen Kreis von Anhängern erworben zu haben, ausführliche Berichte liegen aber darüber bisher wenig vor und es dürfte daher bei der Wichtigkeit der Sache gerechtfertigt sein, wenn wir hier über unsere Erfahrungen mit dem Nährboden einen kurzen kritischen Bericht geben.

In Betreff der Darstellung desselben verweisen wir auf die Arbeit von v. Drigalski-Conradi's.

Wir hielten uns absichtlich mit grösster Sorgfalt bei der Herstellung des Nährbodens an die Angaben der Autoren und können behaupten, dass

wir nach einiger Uebung stets ohne grosse Mühe ein brauchbares Nährsubstrat bekamen. Auch bezüglich der Herstellung der Oberflächenaussaat ist zu bemerken, dass man in der That die schönsten Resultate erhält, wenn man sich mit der Handhabung des von den Autoren angegebenen Glasspatels vertraut macht.

Mehr Uebung und Erfahrung beansprucht die Aussaat der Stuhlproben, um quantitativ das Richtige zu treffen. Im Allgemeinen wird man gut thun, keine zu geringe Menge zu nehmen, vielmehr lieber eine grössere Anzahl von Platten zu verwenden. Oft sind wir so vorgegangen, dass wir ca. 15 bis 30 Oesen von verschiedenen Theilen des Typhusstuhles in 5 ^{ccm} sterilen Wassers mischten und von dieser Mischung eine Anzahl Plattenserien anlegten.

Die Erschwerung des Aufkommens von Luftkeimen auf den v. Drigalski-Conradi'schen Platten bietet einen unverkennbaren Vortheil, wenn sich auch unter den zur Verdunstung des Condenswassers etwa $^1/_2$ Stunde exponirten Platten, welche ein Paar Tage im Vorrath gehalten wurden, nicht alle steril erwiesen. Jedenfalls kann das durchaus bestätigt werden, dass der in Kölbchen aufbewahrte Agar lange Zeit haltbar ist.

Von Autoren, welche mit dem neuen Typhusnährboden gearbeitet haben, nennen wir Hünermann (3), welcher bei der Saarbrückener Epidemie einen typhusähnlichen Bacillus darauf isolirte, ferner Lentz (4), welcher den Agar zur Differenzirung des Ruhrbacillus empfiehlt. Kaiser (5) beschreibt das Wachsthum einer Anzahl der zwischen Bacterium coli und typhi stehenden Spaltpilze, insbesondere verschiedener Paratyphusstämme, der Bakterien der Fleischvergiftung und einiger anderen. Er räth demgemäss zur Vorsicht bei der Beurtheilung der „blauen" Colonieen.

Unsere eigenen Untersuchungen bezogen sich auf:
1. Typhusreinculturen.
2. Mischculturen von Bacterium typhi und Bacterium coli.
3. Normale Stühle.
4. Enteritische Stühle.
5. Normale, mit Typhusculturen künstlich vermischte Stühle.
6. Typhusstühle.
7. Mischculturen von Typhusbacillen und einige der isolirten typhusähnlich wachsenden Keime.

Nachdem wir uns überzeugt hatten, dass alle uns zugänglichen Typhusstämme in der von den Autoren beschriebenen Weise auf dem Nährboden wuchsen, nämlich als blaue, zarte, durchsichtige, in der Aufsicht nur ganz schwach weissliche, tröpfchenähnliche Colonieen, erkannten wir durch Anlegen von Mischculturen von Bacterium typhi und verschiedenen Coli-

stämmen, dass eine Unterscheidung zwischen diesen beiden Keimen durch Farbe und Grössenunterschiede auf der 16stündigen Cultur meist ohne Schwierigkeit möglich ist.

Bei Untersuchung von zehn normalen Stühlen zeigte es sich, dass eine ganze Anzahl blauer Colonieen, welche zum Theil durch Inspection nicht von den Typhuskeimen unterschieden werden konnten, wuchsen; auf eine Beschreibung derselben verzichten wir an dieser Stelle: eins wollen wir nur hervorheben, dass die Aussaat auf dem neuen Nährboden durch die Unterscheidung der Säure- und Alkalibildner nebst den charakteristischen Wachsthumsunterschieden ohne viel Mühe einen guten Einblick in die Reichhaltigkeit der Stuhlflora bietet.

Auch in 43 untersuchten enteritischen Stühlen konnten wir dasselbe constatiren.

Bei experimentell mit Typhusbacillen versetzten Stühlen fanden wir jedes Mal die Typhusbacillen auf den Platten wieder.

Den Haupttheil unserer Untersuchungen nahmen naturgemäss Stühle von Typhuskranken ein; wir konnten im Ganzen 104 Typhusstühle untersuchen, welche 36 verschiedenen Fällen entsprachen. In 19 Fällen (= 51 Stühle) konnten Typhusbacillen nachgewiesen werden, während in den übrigen 17 Fällen (= 54 Stühle) das Resultat ein negatives war; dies entspricht einem positiven Ergebnisse von weniger als 60 Procent.

Die hohen Erwartungen, welche die Resultate v. Drigalski-Conradi's erweckten, erfüllten sich also bei uns leider nicht, wenigstens nicht bezüglich des von diesen Autoren aus ihren Resultaten gezogenen Schlusses, dass in jedem einzelnen Falle der bacilläre Nachweis aus dem Stuhle zu erbringen sei.

Zur Vervollständigung der oben angeführten Zahlen seien hier noch folgende Daten angegeben: von den untersuchten 36 Fällen kamen 16 nur ein Mal zur Untersuchung; darunter hatten wir 11 negative Resultate. Ein weiterer negativer Fall wurde erst in der vorgeschrittenen Reconvalescenz beforscht. Zuerst ein positives, im weiteren Verlaufe ein negatives Resultat ergaben fünf Fälle.

20 bezw. 6 Fälle gehörten je einer in Oberschlesien seiner Zeit herrschenden Epidemie (in Katscher und Laurahütte) an, die übrigen 10 Fälle traten sporadisch auf. Von den 20 Fällen aus Katscher wurden 12, von den 6 Fällen aus Laurahütte 4 mit positivem Resultate untersucht. Unter den zehn sporadischen Fällen gelang der Bacillennachweis nur drei Mal, gerade unter den übrigen 7 sind 5, die einer sehr oft wiederholten und sorgfältigen Untersuchung zugänglich waren, so wurde z. B. Fall S. 16 Mal, Fall B. 4 Mal, Fall F. 12 Mal, Fall R. 8 Mal, Fall K. 5 Mal untersucht. Die Diagnose „Typhus“ beruhte in allen diesen

letztgenannten Fällen auf klinisch unzweideutigen Symptomen, bei welchen zum Theil der Nachweis der Bacillen im Blute gelungen war.

Aus den angeführten Daten lassen sich schon einige Schlüsse ziehen.

1. Alle nur ein Mal untersuchten Fälle (10) müssen — soweit sie ein negatives Resultat ergaben — als unzugänglich untersucht gelten, auch v. Drigalski-Conradi empfehlen bei negativem Erfolge die Untersuchung zu wiederholen.

2. Die erst in vorgeschrittener Reconvalescenz zur Untersuchung kommenden Fälle sind jedenfalls bei Aufstellung einer allgemeinen Statistik als vollzählig nicht anzusehen.

Es lässt sich also nicht in Abrede stellen, dass unter günstigeren Umständen das Resultat der Untersuchungen vielleicht sehr viel besser ausgefallen wäre. Trotzdem sind aber die vorliegenden Ergebnisse geeignet, die allgemeine Bedeutung des Bacillennachweises sehr viel mehr einzuschränken, als dies von v. Drigalski-Conradi geschehen ist.

Die Sorgfalt, mit der bei der wiederholten Untersuchung der oben erwähnten fünf Fälle mit negativem Resultate verfahren worden ist, lässt eigentlich einen Fehler der Methode als unwahrscheinlich erscheinen. Wir glauben daher in der Annahme nicht fehlzugehen, wenn wir behaupten, dass vielmehr in den betreffenden Stühlen keine Typhusbacillen vorhanden waren oder jedenfalls so wenig, dass ihr Nachweis allzu sehr dem Zufalle anheim gegeben war.

Dies führt auf die wichtigen Fragen, wie oft, von welchem Zeitpunkte an und wie lange Typhusbacillen in nachweisbarer Menge im Stuhle vorhanden sind.

Wir fanden in der Litteratur trotz eifrigen Suchens in bakteriologischen und klinischen Darstellungen des Typhus nur recht spärliche Angaben.

Chantemesse fand fast regelmässig vom 10.—20. Tage an Bacillen im Stuhle. Im Albutt'schen Sammelwerke erwähnt der Autor, dass im Typhusstuhl regelmässig Bacillen gefunden werden.

Wratsch hätte sie von 96 in 90 Fällen nachgewiesen; Karlinski hätte sie selten vor dem 9. Tage gefunden.

Auf Grund welcher Erfahrungen diese Autoren zu ihren Angaben kommen und mit welchen Methoden sie arbeiteten, ist nicht bemerkt.

Es liegt nun nahe, von der Ausbreitung der Darmerkrankungen, wie sie sich anatomisch darbietet, Schlüsse auf das Vorkommen und die Menge der Typhusbacillen im Stuhle zu ziehen. Ein wichtiges klinisches Symptom — der Durchfall, welcher bekanntlich in einzelnen Epidemieen nur etwa in 50 Procent der Fälle vorhanden ist — ist allerdings in diesem Sinne nicht zu verwerthen, da er nicht als ein Product der specifisch typhösen

Processe, sondern des allgemeinen Katarrhs der Darmschleimhaut anzusehen ist. Hingegen ist bekannt, dass in den geschwellten Plaques und Follikeln, sowie in den Rändern der Typhusgeschwüre die Bacillen in grosser Menge vorhanden sind und so liegt die Annahme nahe, dass die Zahl und Ausbreitung dieser Affectionen auf Vorkommen und Menge, sowie auf die Dauer des Auftretens der Typhusbacillen im Stuhle nicht ohne Einfluss sei. In der bekannten Statistik von Schultz (8) von 304 anatomisch untersuchten Fällen waren in 93 nur wenige bezw. vereinzelte, in 115 mässig zahlreiche und nur in 96 Fällen grössere Mengen von Typhusgeschwüren vorhanden. Aehnliche Angaben finden sich bei anderen Autoren. Jedenfalls giebt es vom typischen Typhus bis zum sogenannten Typhus ohne Darmerkrankungen („Typhus sine typho“) mannigfache Uebergänge.

Ob jedoch ein richtiges Auftreten von Bacillen im Stuhle im geraden Verhältnisse von dem Beginne der Geschwürbildung abhängig sei, erscheint fraglich, jedenfalls ist die Möglichkeit zuzugeben, dass in dem Darminhalte, in dem Schleime der Mucosa ein Wachsthum der Bacillen stattfinden kann. Dafür scheint der Nachweis derselben zu einer Zeit zu sprechen, wo das Vorhandensein von Geschwüren noch unwahrscheinlich ist, sowie die Erfahrungen, dass auch bei Gesunden Typhusbacillen im Stuhle nachgewiesen worden sind.

Jedenfalls muss der Satz zugegeben werden, dass in einem gewissen Procentsatze nur spärliche Typhusbacillen vorkommen werden, deren Auffinden mehr oder minder vom Zufalle abhängt.

Was die positiven Fälle anbetrifft, so ist das schnelle und mühelose Auffinden der Typhuscolonieen zweifellos ein grosser Vortheil des neuen Nährbodens.

Wäre nun der Typhusbacillus das einzige blauwachsende Bacterium, so wäre die Diagnose ausserordentlich einfach. Leider aber wird dieselbe durch den Umstand, dass es offenbar noch eine ganze Anzahl solcher Keime giebt, wesentlich complicirt. Schon bei der Untersuchung normaler und enteritischer Stühle konnten wir eine ganze Anzahl typhusähnlicher Keime isoliren, auf deren Beschreibung wir hier nicht näher eingehen.

Es ist unter allen Umständen daher nothwendig, aus weiteren Kriterien die Diagnose des Typhusbacillus zu sichern.

Eins der wichtigsten und am leichtesten auszuführenden ist das Vorhandensein der Eigenbewegung — ein unbewegliches Stäbchen von einer 16stündigen v. Drigalski-Platte ist sicher kein Typhusbacillus. Wir haben sämmtliche uns zur Verfügung stehenden Typhusstämme in Reincultur auf dem neuen Nährboden untersucht und konnten stets eine lebhafte Eigenbewegung der Keime constatiren.

Als wichtigstes und untrüglichstes Mittel zur Identificirung geben v. Drigalski-Conradi die Agglutinationsprobe mit Typhusimmunserum an. Die Erfahrungen der neueren Zeit stehen jedoch einer allzu grossen Werthschätzung derselben entgegen. Angeregt durch die Erfahrungen Stern's, nach welchen ein Bacillus auch dann noch nicht als Typhusbacillus anerkannt werden dürfe, wenn er durch das Serum eines Typhuskranken ebenso stark oder sogar noch stärker agglutinirt würde, als eine zweifellose Typhuscultur, haben mehrere Autoren festgestellt, dass auch das künstlich hergestellte Typhusimmunserum nicht bloss Typhusbacillen, sondern auch eine Anzahl coliänhnlicher Bakterien agglutiniren könne, so dass die Agglutinirung der letzteren und die des Bact. typhi höchstens graduelle Unterschiede aufweise.

Burdach (10) und Klinger nehmen auf Grund ihrer Erfahrungen den Standpunkt ein, dass die Agglutination durch ein hochwerthiges Ziegenimmunserum (1:10000) in 200- und selbst in 1000facher Verdünnung nicht genüge, um einen verdächtigen Bacillus als Typhusbacillus zu identifiziren. Selbst Jatta (11), welcher in Uebereinstimmung mit Beco fand, dass bei hochwerthigen Serum in sehr starken Verdünnungen in der That schliesslich ein sicherer Unterschied bestände, hinsichtlich der Wirkung desselben auf die coliähnlichen Bakterien einerseits und Batt. typhi andererseits, will doch diesem Umstande eine völlig ausschlaggebende Bedeutung nicht beimessen. Es konnte nämlich ein exacter Grenzwerth bisher nicht aufgestellt werden und es ist, wie Jatta zugiebt, a priori nicht ausgeschlossen, dass man gelegentlich auf ein coliähnliches Bacterium stösst, welches sich bezüglich seiner Agglutinirung dem Typhusbacillus nähert oder ihn sogar erreicht.

Wenn auch Fehldiagnosen bei dem v. Drigalski-Conradi'schen Verfahren der Identificirung der Typhusbacillen selten sein mögen, so steht nach alledem fest, dass zu einer absolut einwandfreien Diagnose die bisher üblichen biologischen Wachsthumsmerkmale des Typhusbacillus nach wie vor nicht zu entbehren sind.

Jedenfalls glaubten wir bei dem gleichzeitigen Vorhandensein folgender Eigenschaften:

1. charakteristisches Wachsthum auf dem neuen Agar,
2. lebhafte Eigenbewegung,
3. positive Agglutinationsprobe,
4. fehlende Vergährung des Traubenzuckers,
5. geringe Säurebildung in Lackmusmolke,
6. keine Veränderung des Neutralrothagars,

in der Lage zu sein, mit Sicherheit die Diagnose „Typhusbacillus“ stellen zu können. In vereinzelten Fällen haben wir nachträglich noch das

Wachsthum auf Kartoffel und in Milch, sowie die Indolreaction herangezogen, ohne dadurch jemals zu einer Aenderung der Diagnose genöthigt gewesen zu sein.

Die Zeit, innerhalb derer man unter diesen Umständen zu einer sicheren Diagnose kommt, wird dadurch freilich auf 24 bis 48 Stunden verlängert: in Anbetracht der Sicherheit ein immerhin gutes Resultat.

Ueberblicken wir noch einmal die wichtigsten Ergebnisse der Untersuchungen, so steht zunächst fest, dass der von v. Drigalski-Conradi'sche Agar die Möglichkeit gewährt, mit Leichtigkeit und in kurzer Zeit den Bacillus typhi von seinem wichtigsten Nebenbuhler, dem Bacterium coli, zu trennen. Die Vorzüge, die das Verfahren gegenüber den bisher angewandten hat, liegen unseres Erachtens weniger auf dem Gebiete einer weiteren Beschleunigung der Diagnose, als auf der verhältnissmässig leichten Handhabung und der bestehenden Deutlichkeit der Farbenreaction, die auf dem richtigen und schnellen Weg zur endgültigen Diagnose führt. Eine Einschränkung seines absoluten Werthes im Vergleiche mit dem Bacillennachweise im Blute, welcher zur Zeit als die sicherste klinisch-bakteriologische Methode der Typhusdiagnose gilt, erleidet das Verfahren — wie alle übrigen Methoden des Bacillennachweises aus den Fäces — dadurch, dass eben nicht in allen Fällen Typhusbacillen in denselben vorhanden sind oder wenigstens nur in so geringer Menge, dass ihr Nachweis dem Zufalle anheimgestellt ist.

Wie oft und inwieweit dies zutrifft, darüber bleiben weitere Untersuchungen abzuwarten.

So sehr also im Falle eines positiven Resultates die Diagnose über allen Zweifel erhaben ist — das Vorhandensein von Krankheitserscheinungen vorausgesetzt — so wenig ist man in der Lage, auf Grund eines einmaligen oder selbst bei wiederholter Untersuchung erzielten negativen Resultates die Diagnose Typhus auszuschliessen: höchstens liesse dieser Umstand einen Schluss auf das Fehlen einer ausgebreiteten typhösen Darmerkrankung zu.

Bemerkung bei der Correctur: Inzwischen untersuchte ich weitere 58 Typhusstühle von 8 verschiedenen Fällen; 4 Mal mit positivem Befunde. In den übrigen konnten, trotzdem z. Th. mehr als ein Dutzend Stühle untersucht wurden, keine Typhusbacillen nachgewiesen werden (in zwei Fällen fanden sie sich reichlich im Stuhle). Dr. Paul Krause.

Litteratur-Verzeichniss.

1. Wurtz, *Arch. de Méd. expériment.* 1892.
2. v. Drigalski u. Conradi, *Diese Zeitschrift.* Bd. XXXIX. S. 283.
3. Hünermann, *Ebenda.* Bd. XL.
4. Lentz, *Handbuch* von Kolle und Wassermann.
5. Kaiser, *Centralblatt für Bakteriologie.* Bd. XXXI.
6. Chantemesse, *Traité d. Méd.* Paris 1901.
7. Albut, *A system of Medicine.* London 1896.
8. Schultz, *Jahrbücher der Hamburger Staats-Krankenanstalten.* 1899.
9. Stern, *Centralblatt für Bakteriologie.* Bd. XXIII. S. 673.
10. Burdach, *Diese Zeitschrift.* Bd. XLI.
11. Jatta, *Ebenda.* Bd. XXXIII.

[Aus dem Institut zur Erforschung der Infectionskrankheiten in Bern.]
(Director: Prof. Dr. Tavel.)

Ueber Morphologie der Colonieen pathogener Bakterien.

Von

César Axelrad,
Magister pharm. in Wien.

(Hierzu Taf. VIII—X.)

I. Einleitung.

Gegenwärtig vertritt die Bakteriologie den Standpunkt, dass jede Bakterienspecies nur eine bestimmte sehr einfache Form (Kokken, Bakterien, Bacillen, Spirillen) besitze und dieselbe auch bei der einzigen bekannten Vermehrungsweise durch Theilung beibehalte.

Alle Ansammlungen von Bakterien entstünden auf diese Weise aus dem einzelnen Individuum.

Die Beschreibung der einzelnen in der Literatur aufgeführten Bakterienarten und ihres Wachsthums zu einer Bakteriencolonie ist vielfach eine absolut ungenügende gewesen und gegenwärtig noch wird in dieser Beziehung nicht allen berechtigten Forderungen entsprochen.

Die Cohn'sche[1] Lehre von der Constanz der Arten ist heute nicht mehr im alten Umfange haltbar, indem die fortgesetzte immer tiefer greifende Forschung zur Evidenz bewiesen hat, dass fast alle Eigenschaften einer wohl umgrenzten Art in gewissem Umfange schwanken können.

Schlatter[2] betrachtet die Bakterien als eine systematische Einheit, die nach ihrem Bau wenigstens in drei Hauptgruppen unterschieden werden müssen. 1. als Autoblasten (ohne nachweisbarer Structur), 2. als Moneren

[1] Fr. Cohn, *Beiträge zur Biologie der Pflanzen.* 1872. Bd. I.
[2] *Centralblatt für Bakteriologie.* 1897. S. 833.

(mit der einfachsten Differenzirung des Plasmas in zwei Bestandtheile) und 3. schliesslich als Metamoneren (mit Differenzirung in Centraltheil und peripherischen Theil), letztere ähnlich den Cyanophyceen.

Migula[1] nimmt für die Bakterien eine dreifache Beziehung an. Nach ihm haben die Mikroorganismen Verknüpfungspunkte mit den Saccharomyceten, den Cyanophyceen und den Flagelaten. Es ist somit ihre Stellung im Pilzsystem noch ganz unsicher.

Wiederholt hat man versucht, die Bakterien auf höhere Pilze zurückzuführen, zu den bekannten Versuchen Hallier's[2] haben sich im letzten Jahre die Untersuchungen von J. H. Müller[3] gesellt. Ueber die Ansichten Hallier's äussert sich Müller selbst folgender Weise: „Nach Hallier gehen die Bakterien aus dem Plasma der Hefe und der Phytophtoraarten hervor und er spricht die Ansicht aus, dass dies allgemein bei den Pilzen der Fall sein dürfte. Bestimmte Bakterienarten als Züchtungsproducte erwähnt er nicht und seine einst von de Bary scharf bekämpften Theorieen harren auch heute noch auf die wissenschaftliche Bestätigung."

A. Fischer[4] führt eine neue Terminologie ein, die sich aber nur schwer einbürgern dürfte, indem die Bakteriologie so wie so schon mit fremden Bezeichnungen geradezu überhäuft ist.

Nach Flügge[5] soll als Erkennungsmerkmal der Bakterien das Verhältniss der Länge zur Dicke des Individuums maassgebend sein, ein Charakteristicum, das Flügge veranlasst hat, in seinem Handbuche Bacterium prodigiosum (Ehrenberg-Cohn) in Bacillus prodigiosus „Flügge" umzutaufen. Eine derartige Werthung der Maassverhältnisse scheint uns aber übertrieben, indem wir bei consequenter Durchführung solcher Differenzierungsmittel wohl auch beispielsweise dazu gelangen könnten, Bacillenarten wie: Bac. aërogenes, Bact. syncyaneum, Bact. acidi lactici, deren Länge fast in gleichem Verhältnisse zur Breite steht, zu den Kokken zu rechnen, für welche ein solches Maassverhältniss doch charakteristisch ist.

Cramer[6] und Sander[7] beweisen, dass die Grösse bezw. Länge und

---

[1] Migula, *System der Bakterien.* S. 56.

[2] *Die Hefe der Alkoholgährung, insbesondere der Biergährung.* Weimar 1896.

[3] *Bakterien und Eumyceten ohne, was sind und woher stammen die Spaltpilze.* Berlin 1898.

[4] A. Fischer, Jena. *Vorlesung über Bakterien.* S. 32.

[5] Flügge, *Die Mikroorganismen.* II. S. 300.

[6] E. Cramer, Die Zusammensetzung der Bakterien in ihrer Abhängigkeit von dem Nährmaterial. *Archiv für Hygiene.* 1893. Bd. XVI. S. 157.

[7] Sander, Ueber das Wachsthum der Tuberkelbacillen. *Ebenda.* Bd. XVI. S. 300.

Dicke der Stäbchen von der Art der Nährböden, auf welchen sie gezüchtet worden sind, abhängig ist; so sollen z. B. die Tuberkelbacillen auf pflanzlichen Nährböden besser wachsen als auf animalen.

Einen ähnlichen Nachweis lieferten de Bary[1] bei Bac. megaterium, Billroth[2] und Ehrenfest[3] bei Darmbakterien und Hauser[4] bei Fäulnissbakterien.

Werfen wir einen Blick in die Handbücher der Bakteriologie älteren oder auch neueren Datums, so finden wir die Stäbchenarten in viel weit grösserer Anzahl vertreten als die Kokken und ebenso sieht man, dass viele Gattungen der Mikroorganismen, die früher zu den Kokken gezählt wurden, jetzt als Bacillen anerkannt werden.

Sollte dieser Umstand nicht darauf zurückzuführen sein, dass die Mikroorganismen während ihrer Entwickelung von der Keimfähigkeit an bis zum vollständigen Auswachsen zu einer Colonie nicht genau beobachtet wurden?

Klein[5] in seinen „botanischen Bakterienstudien I" äussert sich darüber wie folgt. „Die Keimfähigkeit kann in unzweifelhaft sicherer Weise nur durch directe Beobachtung des Vorganges am Individuum constatirt werden. Die Vorgänge der Sporenbildung und Sporenkeimung sind nur verhältnissmässig in sehr spärlichen Fällen hinreichend genau bekannt. Die wenigen directen Beobachtungen, die über die Keimung der Bakteriensporen vorliegen, lassen uns schon deutlich erkennen, dass die anscheinend so gleichmässig gebauten Sporen, doch bei den verschiedenen Arten in Wirklichkeit recht verschieden gebaut sein müssen. So sind die Sporenhäute von Bac. subtilis ausserordentlich fest und elastisch, sie reissen bei der Keimung immer nur einseitig in einer äquatorialen Zone auf und klappen nach dem Austritt des Keimstäbchens wieder so kräftig zusammen, dass sie nicht selten an ziemlich langen, vielzelligen, lebhaft beweglichen Keimfäden noch deutlich erkennbar sind und bei der Bewegung mitgeschleppt werden.

Bei Bac. anthracis verquillt entweder die Sporenmembran bei der Keimung allmählich und vollständig, oder es geht direct aus ihr die Membran des jüngeren Milzbrandstäbchens hervor."

Diese Unterschiede im Verhalten der Sporenmembran bei der Keimung, die sich gewiss noch vermehren lassen, legen unzweifelhaft Zeugniss dafür

---

[1] de Bary, *Vorlesungen über Bakteriologie.* S. 61.

[2] Hueppe, *Die Form der Bakterien u. s. w.* S. 18, 42, 51, 58.

[3] Ehrenfest, Studium über Bacterium coli ähnlichen Mikroorganismen. *Archiv für Hygiene.* Bd. XXVI. S. 373.

[4] Hauser, Ueber Fäulnissbakterien. *Biolog. Centralblatt.* Bd. XV. Nr. 18—20.

[5] L. Klein, *Centralblatt für Bakteriologie.* 1889. Bd. VI. S. 313.

ab, dass die Festigkeit der Sporenmembran bei diesen einander so ausserordentlich ähnlichen Sporenarten recht verschieden ist.

Die morphologischen und biologischen Kenntnisse der Bakterien sind nur durch das continuirliche Studium des Einzelwesens zu erzielen, das Wachsthum der einzelnen Individuen zu einer Kolonie soll ein wichtiges und werthvolles differential-diagnostisches Merkmal sein, was seitens vieler Bakteriologen übereinstimmend angenommen wird, trotzdem sind bis heute noch keine genaueren Angaben über die Verwerthung dieses Merkmales gemacht worden.

Gegenwärtige Arbeit, die auf Veranlassung des Hrn. Prof. Dr. Tavel im Institut zur Erforschung der Infectionskrankheiten in Bern unternommen und durchgeführt wurde, bezweckt an der Hand von Klatschpräparaten das Studium der Structurverhältnisse junger Colonieen, wobei als Hülfsmittel sowohl die directe mikroskopische Beobachtung, sowie die mikrophotographische Wiedergabe der betreffenden Präparate herangezogen wurden.

Bei dieser Art der Untersuchung hoffte man auch einige Aufschlüsse über gewisse, auf die Aehnlichkeit im Bau und der Organisation der Colonieen gegründete Verwandschaftsbeziehungen, die unter den einzelnen untersuchten Arten herrschen mögen, zu erlangen, oder doch wenigstens eine bis jetzt nur selten geübte Methode geläufig zu machen, durch die eine solche Kenntniss erreicht werden kann.

Die Arbeit, die sich bloss auf die hauptsächlichsten Vertreter der pathogenen Bakterien beschränkt, und diese nur in einem einzigen Moment ihrer Entwickelung zu fixiren sucht, will bloss als Beitrag auf diesem fast noch völlig unbearbeiteten Gebiete betrachtet sein.

An dieser Stelle sei mir zugleich gestattet, meinem hochverehrten Lehrer, Hrn. Prof. Dr. Tavel, Director des Institutes, für die Anregung zu dieser Arbeit, sowie für die vielfachen Rathschläge und Unterstützungen und insbesondere für die grosse Mühewaltung bei der Herstellung der Mikrophotographieen meinen herzlichsten und aufrichtigsten Dank auszusprechen.

II. Methodik.

Die grösste Anzahl der pathogenen Mikroorganismen sind morphologisch so einfach gestaltet, dass ein Studium des individuellen Entwickelungsganges wenig, oder gar keine specifischen Merkmale zu liefern im Stande ist. Ausserdem bereitet eine derartige Untersuchung des einzelnen Individuums in Folge seiner ausserordentlichen Kleinheit die allergrössten Schwierigkeiten.

Es ist daher viel zweckmässiger, das Studium auf die verschiedenen Stadien zu concentriren, die die Bakterienansammlungen bei ihrer Entwickelung zu einer Colonie durchlaufen.

Bei meinen Untersuchungen, bei welchen ich die auf Wachsthumsvorgängen beruhende Formenbildung der Colonieen festzustellen suchte, bediente ich mich der Methode der Klatschpräparate.

Die Anfertigung der Klatschpräparate geschah in folgender Weise. Ein vorher gut mit absolutem Alkohol gereinigtes und sterilisirtes Deckgläschen wurde auf eine beliebig bezeichnete Stelle des mit den betreffenden Bakterien geimpften und verschieden lange Zeiten im Brütraum bezw. bei Zimmertemperatur (je nach dem Nährsubstrat) belassenen festen Nährbodens (in Petrischalen) ohne Druck hingelegt und darauf mittels einer feinen, sterilisirten Pincette abgehoben, bei gelinder Wärme getrocknet und in üblicher Weise an der Flamme fixirt. Wie bereits angeführt, wurde dieses Verfahren nach verschieden langen Zeiten der Bebrütung ausgeführt (alle 2 Stunden) und zwar von solchen Stellen des Nährbodens, von welchen eine Probeentnahme bei der mikroskopischen Untersuchung ein stattgefundenes Wachsthum ergab, obzwar makroskopisch ein solcher Vorgang nicht zu constatiren war. Durch diese Methode erhielt ich vortreffliche Aufschlüsse über das ganze Wachsthum.

Als Nährböden dienten Agar, Gelatine und Löfflerserum in Petri'schen Doppelschalen, die mit Reinculturen der betreffenden zu untersuchenden Bakterienarten geimpft wurden. Die Dauerbeobachtung, während welcher die Culturen bei der ihnen entsprechenden Temperatur erhalten wurden, erstreckten sich auf 3 bis 4 Tage.

Die Impfung der Nährböden wurde in der Weise ausgeführt, dass eine Oese Bakterienmaterial in ungefähr 3 ^{ccm} Bouillon aufgeschwemmt wurde. Diese Verdünnung des Materials wurde deshalb vorgenommen, weil ich während meiner Arbeit die Erfahrung gemacht hatte, dass die Entwickelung bezw. die Formbildung der Colonieen nicht nur von der Brüttemperatur und der Art des Nährbodens abhängt, sondern dass sie auch von der Quantität des Impfmaterials sehr erheblich beeinflusst wird und zwar in solch' tiefgreifender Weise, dass eine reichlichere bezw. eine spärlichere Aussaat gleicher Reinculturen Colonieen zur Folge hat, die morphologisch sich vollständig verschieden verhalten.

Flügge[1] äussert sich über diesen Punkt wie folgt: „Nur auf den festen Nährböden kann man die charakteristischen Merkmale der von einer bestimmten Bakterienart gebildeten Colonie rein zur Anschauung bekommen. Gerade die äusseren Merkmale der isolirten reinen Colonieen

[1] Flügge, *Charakter der Bakterien.* S. 129.

sind aber deshalb von grosser Bedeutung, weil dieselben fast für jede Bakterienart modern sind und weil sich auf diese Weise viel prägnantere Charaktere und besser unterscheidende Kennzeichen darbieten als mit Hülfe der mikroskopisch wahrnehmbaren Formdifferenzen. Aus diesem Grunde lässt sich das Aussehen der isolirten Colonieen besonders gut zu einer diagnostischen Erkennung der Bakterien benutzen, die sonst auf so grosse Schwierigkeiten stösst. Es kommt aber sehr oft der Fall vor, dass mehrere Arten in ihrem Wachsthum auf Platten ähnlich sind sowohl in Gestalt als Farbe und Grösse, darum ist es nothwendig, ein Mittel zu finden, womit man die Colonieen von einander leichter unterscheiden kann."

Die Färbung der Klatschpräparate bereitete insofern einige Schwierigkeiten, als die Objecte nicht nur für die mikroskopische Untersuchung bestimmt waren, sondern auch zur späteren Anfertigung von Mikrophotographieen verwendet werden sollten, wobei sich die gewöhnlichen Laboratoriumsfarbstofflösungen in ihren färberischen Effecten als zu wenig intensiv erwiesen; ich benutzte daher bei der Färbung meiner Präparate theils eine wässerige 10 procent. Methylviolettlösung, theils eine 3 procent. Thyoninlösung, womit ich gute Resultate erzielte.

Die Wiedergabe der betreffenden Präparate geschah auf mikrophotographischem Wege, ein Verfahren, das bei derartigen Objecten entschieden jedem anderen vorzuziehen ist. Die Aufnahmen fanden jedes Mal bei 1000- und 250 facher Vergrösserung statt.

III. Fortpflanzung und Wachsthum der Mikroorganismen.

Coccus.

Nach Migula:[1] „Zellen im freien Zustande völlig kugelrund. Theilung nach ein, zwei oder drei Richtungen des Raumes, indem sich jede Kugelzelle in Kugelhälften, Quadranten oder Octanten theilt, die wieder zu Vollkugeln herauswachsen."

Nakanishi[2] will von einer Dreitheilung absehen und behauptet, dass es sich hier nur um eine scheinbare Dreitheilung handelt, welche dadurch zu Stande kommt, dass sich das eine Kugelsegment einer soeben getheilten Zelle wieder theilt, ohne von seinem Bruder loszukommen.

Theilen sich alle beide Kugelsegmente in erwähnter Weise, so kommt die Tetradenform zu Stande.

---

[1] Migula, *System der Bakterien.*

[2] Nakanishi, Ueber den Bau der Bakterienarten. *Centralblatt für Bakteriologie.* 1901. I. S. 101.

Bacterium.

Nach Flügge: „Vor der Spaltung wachsen die Zellen in die Länge, dann entsteht gewöhnlich eine deutliche Einschnürung in der Mitte der Längswandungen und schliesslich trennen sich an der Einschnürungsstelle die zwei Hälften. Beide nun selbstständige Individuen können dann entweder getrennt weiter Schaltungen erfahren, oder sie bilden vielleicht durch zarte Gallerthülle verbunden Ketten und Scheinfäden, indem die Quertheilung immer weiter in derselben Richtung vor sich geht."

Nach Nakanishi: „Der Membranschlauch verengt sich an einer Stelle der sich theilenden Zelle, wo die Theilung des Endoplasmas durch Ektoplasma begonnen oder bereits vollendet ist, und es entsteht aussen eine circuläre Furche, nach innen zu aber ein Ring. Dieser Ring wird allmählich enger, greift immer tiefer in das Cytoplasma ein und theilt letzteres schliesslich in zwei Hälften." Ueber das Zustandekommen und die Bedeutung der Kapseln ist man noch nicht vollkommen im Klaren.

Kruse in Flügge's Mikroorganismen S. 70 erklärt: „Die Hülle muss aufgefasst werden als ein Product der Bakterienzelle, das bald reichlicher, bald spärlicher ausgebildet wird, aber wohl niemals gänzlich fehlt. Gewöhnlich bezeichnet man sie als Zellschicht und zwar der Bakterienmembran, deren Existenz freilich meistens ohne Weiteres vorausgesetzt wird."

A. Fischer[1] meint: „Die Gallerthülle entsteht durch Umwandlung, Wasseraufnahme der äussersten Membranschicht, während durch die Thätigkeit der Protoblasten die innersten dichten Schichten immer wieder erneuert werden."

Migula[2] schreibt der Bakterienmembran einen complicirteren Bau zu, die Membran spiele bei Bakterien nicht die gewissermaassen passive Rolle wie bei den übrigen Pflanzenzellen, sondern betheiligt sich activ an den Lebensvorgängen der Bakterienzelle. Die Membran sei nach aussen nicht so scharf begrenzt, sondern gehe in eine dünnere, schwächer lichtbrechende Hülle über. Bei der Färbung ziehe sich die Zellhülle durch das Eintrocknen gewöhnlich ganz um die Zelle zurück und bilde bei ihrem ausserordentlichen Wasserreichthum in getrocknetem Zustande eine so dünne Schicht um die festere Zellmembran, dass sie nicht wahrgenommen wird, nur unter besonderen Umständen trockne sie früher an, und sei dann in gefärbten Präparaten sehr deutlich ausgeprägt. Die stark gequollene Hülle besitze wahrscheinlich noch eine äussere wasser-

---

[1] A. Fischer, *Vorlesungen über Bakterien.* S. 9.

[2] Migula, *System der Bakterien.* S. 56.

ärmere Schicht, und wenn diese sehr widerstandsfähig sei, so dass sie beim Eintrocknen ihre Lage behalte, so blieben die Kapseln sehr deutlich erhalten, besonders bei den sogenannten Kapselbakterien.

Die Kapselbildung scheine durchaus nicht, wie Babes meint, eine Folge ungünstiger Lebensbedingungen zu sein, sondern sie sei eine einfache Reaction der Zelle auf gewisse äussere Einwirkungen, die durchaus nicht zu den für die Zelle ungünstigen zu gehören brauchen, dass übrigens die Einwirkung für die einzelnen Arten verschieden sein können, um zur Kapselbildung zu führen, ist schon daraus zu ersehen, dass bei dem Froschlaichpilz vergährbarer Zucker, bei anderen Arten die Säfte des lebenden thierischen Gewebes dazu führen.“

Bacillus.

Die Hauptcharakteristik vieler Bacillen ist die Fortpflanzung durch Sporen und zwar durch Endosporen.

Nach Flügge: „In langen Fäden bilden sich meist eirunde, dunkel contourirte und stark lichtbrechende Sporen, die in perlschnurartige Anordnung in den Fäden liegen, die Fäden lösen sich allmählich auf und die Sporen bestehen von da ab frei und sinken in den Flüssigkeiten zu Boden. Oder die Bacillen verdicken sich an einem Ende, dabei nehmen sie Spindel-, Ellipsoidform an. Die Membran verdickt, dann trübt sich der Inhalt, es sondert sich ein grösserer stark lichtbrechender Tropfen aus, der sich zur Spore umbildet.

In anderem Falle verdickt sich der Bacillus nicht, sondern kriegt an der Oberfläche zwei, drei oder mehrere kleine, kugelige, glänzende Punkte, welche die Sporen repräsentiren, oder an dem einen Polende des Stäbchens kommt es zur Bildung einer kugeligen oder ovalen Spore.

Findet derartige Sporenbildung an beiden Polenden des Bacillus statt, so entstehen Gebilde, die an Hanteln erinnern.“

Spirillum.

Nach Migula: „Vegetationskörper einzellig, bogig oder spiralig gekrümmt und gedreht, mehr oder weniger gestreckt. Theilung immer senkrecht der Axe. Zellen oft zu kurzen, wenig gliederigen Ketten verbunden, sehr oft paarweise, meist lebhaft, durch endständige Geisseln beweglich.“

Corynebacterium und zwar die Diphtheriegruppe.

Nach Flügge: „Die Stäbchen sind unbeweglich, in der Mehrzahl leicht gekrümmt, von sehr verschiedener Länge, im Durchschnitt den Tuberkelbacillen an Länge etwa gleich, aber nicht unerheblich dicker als

diese. Sehr häufig findet man das eine Ende, oft auch beide angeschwollen, hier und da resultiren ausgeprägte Hantelformen. Im ungefärbten Zustand erscheinen oft die Pole, hier und da auch andere Partieen der Bacillen stärker lichtbrechend. Nach der Färbung mit Methylenblau treten dieselben Partieen der Bacillen durch stärkere Tinction hervor. Dabei zeigt sich zugleich nicht selten eine Gliederung des einen Bacillus in kürzere, unregelmässig begrenzte Stücke. An einzelnen Bacillen, namentlich wenn man dieselben Culturen entnimmt, die auf ungünstigem Nährboden gezüchtet waren, sieht man die Enden ausserordentlich stark aufgetrieben, oder die Mitte ist erheblich verdickt, oder es tritt eine Gliederung in grosse, rundliche oder ovale Partikel ein. Offenbar haben diese Abweichungen von der gewöhnlichen Bacillenform, die keuligen Anschwellungen und die durch Gliederung entstandenen Zerfallsproducte die Bedeutung von Involutionsformen. Dafür spricht, dass sie im adäquatesten Nährmedium, im lebenden Körper selten und viel geringfügiger auftreten, so dass nur eine leichte Verdickung einzelne Partieen und namentlich der Polenden hier und da wahrgenommen wird; dass sie dagegen um so reichlicher zur Beobachtung kommen, je schlechter der Nährboden und je kümmerlicher und langsamer das Wachsthum ist. Man könnte geneigt sein, die stärker lichtbrechenden Theile der Bacillen für Sporen, oder wenigstens anfängliche Bildungen von Sporen zu halten, aber Löffler konnte zeigen, dass die Stäbchen, auch wenn sie reichlich solche Partieen zeigten, ausnahmslos durch eine halbstündige Einwirkung von 60° zu Grunde gingen. Ebenso erscheint eine Auffassung der erwähnten Gliederung der Bacillen als Arthrosporenbildung nicht eher gerechtfertigt, als bis wenigstens einer der wichtigsten schädlichen Einflüsse gegenüber eine grössere Resistenz jener Glieder nachgewiesen ist."

Nach Nakanishi[1] sieht man oft in den hellen Zonen, sowie in keilförmigen kurzen Individuen, welche sich in der Regel schwach färben lassen, Kerne. Da aber das Protoplasma, wie allgemein, die Farbe rasch aufzunehmen vermag, ist ein scharfes Structurbild schwer zu erzielen. Wenn aber die Culturen alt geworden sind, das Cytoplasma der Bakterienzellen mehr oder weniger verändert ist, so kann man die Structur besser sehen.

Derselbe Autor verfolgte das Wachsthum und Theilung dieses Bacillus im hängenden Tropfen unter dem Mikroskope und kam zu folgendem Resultate: Eine Keilform wächst allmählich in die Länge, nimmt eine unregelmässige Spindelform an. Mitten in dieser Spindel wird bald eine Einschnürung bemerkbar, diese greift immer tiefer und theilt schliesslich

[1] *Centralblatt für Bakteriologie.* Bd. XXX. S. 153.

eine Spindel in Keile. Die beiden Keile gehen dann nicht ganz aus einander, sondern nehmen sofort die bekannte V-Stellung an. Dieser Vorgang wiederholt sich so lange, als die dazu erforderlichen Bedingungen vorhanden sind, fängt aber die Erschöpfung des Nährbodens an, so theilt sich der Bacillus nicht mehr auf diese Weise, sondern wächst in die Länge. Die Kerntheilung setzt sich dabei weiter fort, während die Protoplasmatheilung mit derselben nicht ganz Hand in Hand geht. So entstehen lange mehrkernige Individuen, oder aus mehreren kurzen Zellen zusammengesetzte Stäbchen. Werden solche, oder Keulen wieder in frische Nährsubstrate gebracht, so theilen sie sich bald in zwei Individuen, diese wieder in zwei, ohne dass sie zunächst merklich in die Länge wachsen.

Die Theilung dauert fort, bis ein langes Stäbchen schliesslich in mehrere isodiametrische Körper zerfällt. Nun wächst dieser kurze Körper zu einer Spindel, durch deren Theilung jene Keilformen entstehen.

Im Folgenden sei ein kleiner Ueberblick über den

IV. Bau der Bakterien

gegeben.

Im Allgemeinen besitzen die Bakterien nach Feinberg[1] ebenso wie die Zellen ein Kerngebilde, mag man das Kerngebilde als Chromatin bezeichnen, oder ihm einen anderen Namen beilegen.

Die Bakterien, so verschieden sie in ihrer Wirkung, in ihrem Vorkommen, in ihrem Wachsthum auf Nährböden, in ihrer Form u. s. w. sind, ebenso verschieden sich verhalten in der Gestalt ihrer Kerngebilde. Selbst bei so ähnlich aussehenden Bakterien, wie dem Baet. coli und typhi, glaubt der Autor noch auf eine Differencirung in der Gestalt ihrer Kerngebilde hinweisen zu dürfen. So giebt es Bakterienarten, deren Leiber, fast ganz aus dem Kern bestehen, z. B. Coli und wiederum andere, wo das Kerngebilde nur einen geringen Bruchtheil des Zellinhaltes ausmacht, z. B. Tuberkelbacillen.

So hat Bütschli[2] als einer der Ersten die Wahrheit ausgesprochen, dass die Bakterien wohl Kerne besitzen. Bütschli sprach nämlich bei Oscillarien Körper, welche bei der Verdauung nicht aufgelöst wurden, und die sich nachher färben liessen, als Kerngebilde an. Andere Forscher sahen die Bakterien als solche als Kerne an, in Folge ihrer leichten Tingirbarkeit mit Kernfärbemitteln. Ganz besonders haben Fischer und Migula diese

---

[1] Feinberg, Ueber den Bau der Bakterien. *Centralblatt für Bakteriologie.* Bd. XXVII. S. 417.

[2] Bütschli, *Ueber den Bau der Bakterien.* Leipzig 1890.

Frage in den Kreis ihrer Untersuchungen gezogen, da es gelungen ist, mit demselben Farbstoff (Methylenblau und Eosin) die Kerne der Amöben, die Kerne der thierischen Zelle stets roth bis rothbraun zu färben. während das Plasma der Amöben, das Plasma aller untersuchten Zellen, nur den blauen Farbstoff annahmen, so ist wohl der analoge Schluss zu fällen, dass auch die Bakterien aus Plasma und Kerngebilde bestehen, mag das letztere nun so gross sein, dass es fast den ganzen Bakterienleib ausfüllt, oder mag es nur einen kleinen Theil des Bacteriums bilden. Ob dies Kerngebilde der Bakterien allen denjenigen Anforderungen entspricht, die an die Kerne der thierischen und Pflanzenzelle gestellt werden, soll hier nicht erörtert werden. Nur das darf hervorgehoben werden, dass bei einzelnen Bakterienarten sich Formen der Kerngebilde (z. B. Bacterium coli, Diphtheriebacillus) zeigten, die im Sinne derTerntheilung gedeutet werden können.

V. Gruppirung und Lagerung der Bakterien.

Nach Flügge:[1] „Die durch Zelltheilung neu gebildeten Individuen lagern sich nicht regellos an einander, sondern vereinigen sich nach bestimmten, bei verschiedenen Arten der Mikroorganismen verschiedenen Gesetzen zu regelmässigen Anordnungen in Form von Haufen, Ketten u. s. w.“

Der physiologische Mechanismus, nach dem diese Gesetze wirken, ist noch ganz unbekannt. Auf festem Nährsubstrat entstehen endlich makroskopisch sichtbare Anhäufungen, Colonieen in charakteristischer Erscheinungsweise, die eine sichere Erkennung der Art ermöglichen.

Die Verschiedenheit der Colonieen wird theilweise durch chemische Processe, durch Absonderung peptonisirender Fermente, Farbstoffe u. s. w., theilweise aber auch durch einfache Wachsthums- und Formverschiedenheiten ähnlich den differenten Bildungen von Organtheilen höherer Pflanzen bewirkt. Die Factoren, welche die Form der Colonie bedingen, sind im Einzelnen noch nicht genau anzugeben, doch kann man sehr wohl im Allgemeinen die Momente bezeichnen, die hierbei eine Rolle spielen.

Zunächst ist hervorzuheben, dass die verschiedenen Colonieformen ebensowenig wie die morphologische Gruppirung der Einzelbakterien specifische „Artcharakteristica“ darstellen, sie sind vielmehr nur Wachsthumstypen, von denen ein und derselbe sehr vielen Arten zukommen kann und von denen andererseits mehrere in den Entwickelungskreis einer und derselben Art gehören.

---

[1] Flügge, *Die Mikroorganismen.* I. S. 425—426.

Dann weiter sei der Hauptfactor „der Zutritt atmosphärischen Sauerstoffs“. Die auf der Oberfläche in directem Contact mit der Luft befindlichen Keime eine intensivere Vermehrung und grössere Ausbreitung gewinnen, als der in der Tiefe des Nährbodens liegenden Individuen. Auch mag hierbei der Umstand mitwirken, dass bei letzteren ein allseitig gleicher Wachsthumswiderstand durch den Nährboden stattfindet, daher eine gleichmässige, kugelige Ausbreitung der Colonie zu Stande kommt, während bei den oberflächlichen Colonieen der Wachsthumswiderstand nur von der unteren Seite her wirkt, also die Entstehung glatter Häutchen, der scheibenartiger Colonieformen bedingt. Ferner zeigt die Anordnung der einzelnen Individuen einen deutlichen Einfluss auf die Form der Colonie, liegen die einzelnen Bakterien in Ketten, wie z. B. bei Streptokokken, beim Bac. anthracis und insbesondere bei manchen Proteusarten, so weisen auch die Colonieen lockige, fädige oder netzartig verstrickte Bildungen auf. Sehr merkwürdig sind die bei einzelnen Arten, zuerst bei Proteus von Hauser beobachteten, versprengten kleinen Colonieen, die massenhaft um eine grössere geschart liegen und zwar in einer centrischen Anordnung, die ihren Ursprung von jener unzweifelhaft darthut. Dieselben entstehen durch Ausschwärmen eines Bakterienfadens in die Umgebung, wobei vielleicht eine chemotaktische Anlockung durch die noch unberührten Nährstoffe in der Nähe der Colonie mitwirken mag, unter günstige Ernährungsbedingungen gelangt, bilden diese Schwärmer eine neue Tochtercolonie, die scheinbar unabhängig von der ursprünglichen erscheint, oft aber noch durch dünne Fäden mit ihr verknüpft ist.

Dass eine Schwärmbewegung bei manchen Bakterien auch in gallertiger, fast weicher Masse thatsächlich vorkommt, konnte Beijerinck bei der Darstellung seiner „Athmungsfiguren“ in 1 pro mille Agar direct nachweisen.

In letzter Zeit erschien ebenfalls eine Arbeit von Serkowski.[1] Derselbe giebt an, dass die Bakteriencolonieen einen ziemlich complicirten Bau aufweisen, und dass bei einzelnen Bakterienarten ein bestimmter Typus constant zu beobachten ist. Auf Grund seiner Untersuchungen nimmt er die Existenz von Intercellularsubstanz, welche in den Colonieen durch Zusammenfliessen der einzelnen Zellen umgebenden Kapseln entsteht, an. In jeder Bakteriencolonie liegt ein „centrales Gebilde“, welches häufig mit blossem Auge gut sichtbar ist (Bact. coli) und welches bei genauer Untersuchung sich als ein specielles Organ der Colonie von

[1] St. Serkowski, Ueber den Bau der Bakteriencolonieen. *Warschauer med. Jahresbericht.* Bd. LXXXV. Hft. 2.

ziemlich complicirtem, für wohlcharakterisirte Bakteriengattungen constanten Bau herausstellt. Dieses centrale Gebilde (Matrix) ist als Keimcentrum aufzufassen. Das Keimcentrum kann sich aus einer einzigen Zelle, aber auch aus einem einzigen Zellconglomerat entwickeln.

Die Zufuhr des für das Keimcentrum nöthigen reichlichen und frischen Nährmaterials wird mittels eines leicht sichtbaren „Centralcanals" besorgt. Das durch die Thätigkeit des Keimcentrums gebildete „Parenchym" der Colonieen ist nicht aus einzelnen Zellindividuen, sondern aus Zellconglomeraten, welche vom Autor als „innere Tochtercolonieen" benannt werden, zusammengesetzt.

Die inneren Tochtercolonieen kommen dadurch zu Stande, dass die einzelnen Elemente gegenseitig angezogen (positive Biotaxis), die gebildeten Tochtercolonieen gegenseitig abgestossen (negative Biotaxis) werden.

Die Colonieen sind je nach der Bakteriengattung verschiedenartig zusammengesetzt; es giebt gleichmässig granulirte, kugelförmige u. s. w. Colonieen. Es liegt die Annahme nahe, dass in den sternförmigen Colonieen, die Radien eine Art von Skelet bilden, und dass in den ringförmigen der concentrische Bau eine gleichmässige Vertheilung der Nährsäfte erleichtert. In den Coli-, Typhus- und anderen weinblattförmigen Colonieen sind constant sich vom Centrum aus astförmig verzweigende Furchen sichtbar, welche möglicher Weise eine den in Pflanzenblättern vorkommenden Gefässbündeln analoge Bedeutung besitzen.

Auf Grund der Thatsache, dass jede Bakteriencolonie aus wohlcharakterisirten Theilen zusammengesetzt ist, und dass diese Zusammensetzung immer und unter verschiedensten Lebensbedingungen für je eine Bakteriengattung constant bleibt, muss die Bakteriencolonie als ein zusammengesetzter Organismus aufgefasst werden. Die chemische Zusammensetzung des Nährmediums ist nicht im Stande, den Typus der Colonieen irgend einer Bakteriengattung umzugestalten, durch verschiedene Nährmedien ist man im Stande, nur die Wachsthumsgeschwindigkeit, die Farbe, die Grösse, die Durchsichtigkeit, das Peptonisirungsvermögen der Colonie zu beeinflussen; ihr Bau, ihre feinere Zusammensetzung bleibt dabei unverändert.

VI. Eigene Beobachtungen.

Beschreibung der einzelnen Colonieen.

I. Streptococcus pyogenes.

Wachsthum auf Agar 8 Std. bei 37° C.

a) fein mikroskop. Aussehen, 1000 fache Vergrösserung, Taf. VIII, Fig. 1.

Die Kokken liegen in Ketten meist zu zwei hinter einander gelagert, öfters sieht man auch wie Einschnürungen an den einzelnen Gliedern, was wohl als ein Theilungsproduct betrachtet werden muss.

b) grob mikroskop. Aussehen, 250 fache Vergrösserung, Taf. VIII, Fig. 2.

Eine compacte centrale Masse ist gut zu unterscheiden. Sie ist jedoch bis in die äusserste Peripherie hin total zersprengt und in grobe Ausläufer aufgelöst, die die Randzone durchbrechen, und es entsteht eine Art Stechapfelform. Demgemäss stellt auch die äussere Zone keine einheitliche, scharf umrissene Bildung dar. Man erkennt sie theilweise an der weniger dichten Lagerung der einzelnen Ketten, ihr äusserer Rand ist ebenfalls aufgelockert und fransenartig gestaltet. Parallel zu dem Rand der Colonie lagern versprengte Ketten in unregelmässiger Anordnung wirr durch einander und bilden gleichsam als zweite Umgrenzung eine Art Gürtel um die ganze Colonie.

II. Streptococcus lanceolatus. Pneumococcus.

Wachsthum auf Agar 15 Std. bei 37° C.

a) fein mikroskop. Aussehen, 1000 fache Vergrösserung, Taf. VIII, Fig. 3.

Das Bild Fig. 4 zeigt die Lagerung der Kokken meist zu zwei, häufig auch in kurzen Ketten von 4 bis 6 Gliedern. Die Kokken selbst sind meist von rundlicher, hier und da von lanzettförmiger Gestalt. Die Kapsel besitzt eine ziemliche Ausdehnung und ist gut sichtbar.

In Fig. 4 erkennt man die Anhäufung der Ketten während der Bildung einer Colonie. Hier findet man grosse, dicke Kokken, die Involutionsformen darstellen.

b) grob mikroskop. Aussehen, 250 fache Vergrösserung, Taf. VIII, Fig. 5.

Das Centrum besitzt eine mittlere, compacte Masse, die namentlich an dem einen breiten Ende in strahlenförmige Ausläufer sich auflöst. Seitlich und an dem entgegengesetzten schmäleren Ende nimmt die Auflösung keine solchen Dimensionen an. Hier und da sind auch winzige Inselchen in die Randzone versprengt. Die Randzone selber ist deutlich erkennbar, glatt, leicht gewellt und besitzt eine zarte, jedoch continuirliche scharfe Abgrenzung gegen die Umgebung. Die ganze Colonie hat eine leicht polygonale Gestalt.

III. Mikrococcus gonorrhoeae, Gonococcus.

Wachsthum auf Wassermann's Nährboden. 8 Std. bei 37° C.

a) fein mikroskop. Aussehen, 1000 fache Vergrösserung, Taf. VIII, Fig. 6.

Die Lagerung der Kokken meist zu zwei, nicht selten zu vier, ist gut sichtbar. Die Kapsel ziemlich gut ausgebildet.

b) grob mikroskop. Aussehen, 250 fache Vergrösserung, Taf. VIII, Fig. 7.

Centrum und Randzone sind gut unterscheidbar. Das Centrum besitzt in diesem Bilde eine längliche, ovale Form, die sich wie die Colonie nach dem einen Ende zu zuspitzt und in einen schwanzartigen Fortsatz auflöst. Die Grenze zwischen Centrum und Randzone ist nicht scharf markirt, trotzdem ist der Uebergang zwischen den beiden Gebilden kein allmählicher. Die Randzone besitzt eine mächtige Ausdehnung und ist nach aussen ziemlich gut und glattrandig abgegrenzt, ohne jedoch zusammenhängende, scharf markirte Linien aufzuweisen, wie es beim Staphyl. aureus der Fall ist. Die einzelnen Gruppen sind in dieser Zone gut sichtbar. Die ganze Colonie besitzt eine längliche, ovale Form, entsprechend der Gestalt des Centrums.

IV. Staphylococcus citreus.

Wachsthum auf Agar 8 Std. bei 37° C.

a) fein mikroskop. Aussehen, 1000 fache Vergrösserung, Taf. VIII, Fig. 8.

Im Gegensatz zu Staphl. aureus ist im fein mikroskopischen Bilde Centrum und Randzone nicht zu unterscheiden. Man sieht die typischen Packetformen von einer zarten Kapsel umgeben. Es kann sich aber bei dieser Bildung bloss um eine schleimige Hülle handeln, die in Folge des Zusammenschrumpfens der einzelnen Packete als Product der stattgefundenen Retraction resultirt.

b) grob mikroskop. Aussehen, 250 fache Vergrösserung, Taf. VIII, Fig. 9.

Das Centrum ist gegen die Randzone hin zersprengt, wie aufgelockert, und besitzt deshalb keine scharfe Umgrenzung. Immerhin sind auch hier beide Gebilde gut sichtbar. Die Randzone selbst ist meist glatt begrenzt, hier und da jedoch zeigt sie ein ausgebuchtetes Aussehen und manchmal sieht man vereinzelte Ausläufer von nur geringer Länge. Bei stärkerer Vergrösserung kann man in der Randzone einzelne Tetradenformen unterscheiden.

V. Staphylococcus aureus.

Wachsthum auf Gelatine 24 Std.

a) fein mikroskop. Aussehen, 1000 fache Vergrösserung, Taf. VIII, Fig. 10.

Man sieht das dunkle compacte Centrum, das in den peripheren Partieen nur wenig zerklüftet ist und sich von der Randzone sehr deutlich abhebt. Die periphere Zone ist gut abgegrenzt und mit ausgebuchteten

Rändern versehen. Die Kokken in dieser Zone sind in Gruppen von zwei oder vier Gliedern gelagert. Versprengte Inseln in die Umgebung, wie bei manchen anderen Bakterien, sind nicht zu constatiren.

b) grob mikroskop. Aussehen, 250 fache Vergrösserung, Taf. VIII, Fig. 11.

Das Centrum bildet im Allgemeinen eine compacte Masse von rundlicher oder ovaler Gestalt, selten sind gelappte Formen sichtbar. Bei genauer Betrachtung unterscheidet man im Centrum selbst eine centrale gleichmässig dunkle Partie, die von einer etwas helleren äusseren Zone umgeben wird. Die eigentliche Randzone ist deutlich sichtbar, ziemlich breit, und folgt in ihrer Gestaltung der Form des Centrums, das nie den äusseren Rand der Zone erreicht. Die ganze Colonie besitzt ein ovales, hier und da ein blattförmiges und nur selten ein herzförmiges Aussehen. Letzteres tritt bei der gelappten Form des Centrums ein. Die Ränder der Colonie sind nach aussen scharf markirt, ohne jedoch eine eigentliche Verdickung aufzuweisen. In diesem Bilde ist eine junge Colonie sichtbar, die noch gar keine Differenzirung zeigt. Vielleicht weist es darauf hin, dass die Bildung des Centrums erst ein späteres secundäres Stadium darstellt.

VI. Bact. coli non capsulat.

Wachsthum auf Agar 6 Std. bei 37° C.

a) fein mikroskop. Aussehen, 1000 fache Vergrösserung, Taf. VIII, Fig. 12.

Die einzelnen Stäbchen sind viel feiner wie bei Coli capsulat. Die Anordnung ist unregelmässig, das dunkle ovale Centrum ist gut von der Randzone abgegrenzt, ebenso die Randzone von der Umgebung. Die Colonie besitzt eine birnförmige Gestalt, die durch die Verlängerung der Randzone gegeben ist und wodurch das Centrum excentrisch gelagert erscheint.

b) Fig. 13 grob mikroskop. Aussehen, 250 fache Vergrösserung von Bact. coli non capsulat.

Bact. typhi. Wachsthum auf Agar 8 Std. bei 37° C.

Fein mikroskop. Aussehen, 1000 fache Vergrösserung, Taf. IX, Fig. 14.

Ziemlich dicke, an den Enden fast immer leicht abgerundete, in ihrer Länge wechselnde Stäbchen, die meist parallel gelagert sind. Sanduhrformen, die als Product der Theilung resultiren, sind nicht selten.

XI. Bact. pestis.

Wachsthum auf Gelatine 20 Std.

a) fein mikroskop. Aussehen, 1000 fache Vergrösserung, Taf. IX, Fig. 15.

Ziemlich dicke, in ihrer Länge variable, an den Enden meist abgerundete Stäbchen, die grösstentheils eine parallele Lagerung einnehmen. Häufig sieht man leicht gewundene, gekrümmte oder spitzwinklig gebogene Individuen.

Sanduhrformen sind nicht selten. Charakteristisch ist die Schleifenbildung, die sich durch ihre Regelmässigkeit auszeichnet.

b) grob mikroskop. Aussehen, 250 fache Vergrösserung, Taf. IX, Fig. 16.

Es fällt auf das vollständig zersprengte Centrum, das in wenige grössere und zahlreichen kleineren Partieen über den ganzen hellen Untergrund zerstreut ist. In diesem Untergrund sieht man, wenn auch schattenhaft, die einzelnen Bacillen in ihrer charakteristischen Anordnung.

Eine ähnliche Form des Centrums weisen der Typhus und die Cholera auf, wenn auch dort im Ganzen mehr der Charakter einer weitgreifenden, zusammenhängenden Verzweigung vorherrscht.

Bact. Friedländer.

Wachsthum auf Agar 24 Std. bei 37° C.

a) fein mikroskop. Aussehen, 1000 fache Vergrösserung, Taf. IX, Fig. 17.

Die Bacillen, meist kleine Gebilde mit abgerundeten Enden, sind entweder in Mono- oder Diploform gelagert. Selten werden lange Fäden wahrgenommen. Die Kapsel ist überall sehr deutlich zu sehen. Häufig sind Sanduhrformen sichtbar, die auf die stattfindende Quertheilung hinweisen.

b) grob mikroskop. Aussehen, 250 fache Vergrösserung, Taf. IX, Fig. 18.

Das Centrum ist sehr deutlich von der Randzone abgesetzt. Es besitzt eine rundliche oder hier und da eine längliche Gestalt. Die ziemlich schmale äussere Zone zeigt nach aussen eine scharfe, glatte Abgrenzung. Seitliche Fortsätze, die sich mit den gleichen Bildungen benachbarter Colonieen vereinigen, sind häufig. Das Centrum setzt sich nur selten in diese Ausläufer fort.

VII. Bact. coli caps.

Wachsthum auf Agar 14 Std. bei 37° C.

a) fein mikroskop. Aussehen, 1000 fache Vergrösserung, Taf. IX, Fig. 19.

Kurze, dicke, plumpe Stäbchen von ovaler oder mehr rundlicher Gestalt. Hier und da Sanduhrformen. Die Lagerung ist unregelmässig. Die Kapsel stets gut erkennbar. Die gesammte Anhäufung besitzt eine ovoide Gestalt.

b) grob mikroskop. Aussehen, 250 fache Vergrösserung, Taf. IX, Fig. 20.

Das Centrum hat eine längliche Gestalt und ist gegen die Randzone nur sehr wenig aufgelockert. Von der gut sichtbaren und scharf begrenzten Randzone, die im Allgemeinen der Form des Centrums folgt, gehen seitliche oder polare Fortsätze ab, die sich mit den gleichen Fortsätzen benachbarter Colonieen vereinigen. Die einzelnen Bacillen sind in der Randzone leicht erkennbar.

IX. Bact. fluorescens.

Wachsthum auf Agar 8 Std. bei 37° C.

a) fein mikroskop. Aussehen, 1000 fache Vergrösserung, Taf. IX, Fig. 22.

Schlanke, zierliche, ziemlich lange Stäbchen mit paralleler Lagerung, Die einzelnen Gruppen sind meistens nach einer Richtung orientirt. Durch diese parallele Lagerung wird eine fast kreisrunde, glattrandige Umgrenzung der Colonie bedingt.

b) grob mikroskop. Aussehen, 250 fache Vergrösserung, Taf. IX, Fig. 21.

Das Centrum ist zerklüftet, ohne continuirliche Ränder gegen die Randzone, trotzdem lässt sich diese deutlich unterscheiden. Die Randzone, in der die Bacillen in ihrer charakteristischen Anordnung erkennbar sind, ist ziemlich schmal, gegen die Umgebung gut abgesetzt.

Die Colonie besitzt ein birnförmiges Aussehen, wobei das eine breitere Ende abgerundet, oder geradkantig ist, während das entgegengesetzte Ende stielartig sich verjüngt. Die einzelnen Colonieen confluiren mit den benachbarten, theils seitlich, theils an ihren Enden.

X. Bact. pyocyaneum.

Wachsthum auf Agar 15 Std. bei 37° C.

a) fein mikroskop. Aussehen, 1000 fache Vergrösserung, Taf. IX, Fig. 23.

Schlanke Stäbchen in ihrer Länge variabel, öfters sieht man peitschenartig gewundene, sehr lange Individuen mit hellen punktförmigen Lücken. Die Lagerung ist manchmal parallel, grösstentheils jedoch gekreuzt und wirr durch einander.

b) grob mikroskop. Aussehen, 250 fache Vergrösserung, Taf. IX, Fig. 24.

Es fällt auf, dass das Centrum excentrisch gelagert ist, es besitzt eine fast kreisförmige Gestalt und ist peripher strahlenartig aufgelockert. Die Randzone contrastirt schattenhaft gegen die compacte Masse des Centrums, in ihr sind die wirr gelagerten Bacillen leicht wahrnehmbar. Die Colonie weist keine continuirlichen Linien in ihrer Umgrenzung auf, die mehr oder weniger wellig verläuft.

Proteus. Wachsthum auf Agar 8 Std. bei 37° C.

a) fein mikroskop. Aussehen, 1000 fache Vergrösserung, Taf. X, Fig. 25.

Ziemlich lange, dicke Bacillen, mit meist abgerundeten, hier und da auch gerade abgekantete Enden. Sie sind parallel zu einander angeordnet und die einzelnen Gruppen verlaufen grösstentheils nach einer Richtung. Der helle Saum um die Bacillen wird durch die zahlreichen langen Geisseln bedingt.

b) grob mikroskop. Aussehen, 250 fache Vergrösserung, Taf. X, Fig. 26.

Von der centralen compacten Masse des Centrums erstreckt sich ein plumpes Netzwerk in die Randzone, theils als einheitliches Geflecht, theils als einzelne losgelöste dicke und kurze Schnüre, stets aber doch massige und gedrängte Anhäufung von der viel helleren Umgebung scharf contrastirt. In der Randzone sind die Bacillen in ihrer parallelen Lagerung sehr deutlich erkennbar. Diese Zone besitzt scharfe, glatte Ränder, die mehr oder weniger gewellt erscheinen und auffällig verdickt sind. Dass diese Verdickung der Umgrenzung nicht im Sinne einer Wachsthumsgrenze und der daraus resultirenden Involutionsformen aufgefasst werden kann, spricht wohl der Umstand, dass auch einzelne Lacunen, die innerhalb der Randzone sichtbar sind, ebenfalls derartige verdickte Ränder aufweisen. Vielleicht aber lässt sich dieser Befund durch die Annahme erklären, dass die Vermehrung der Bakterien in den centralen Partieen und ihre Verdrängung nach den abhängigen Theilen viel schneller vor sich geht, als die Ausbreitung der gesammten Colonie.

Die Verdickung der Ränder werden demnach gleichsam eine Anhäufung gedrängt an einander gelagerter Individuen darstellen.

XIV. Bacillus anthracis.

Wachsthum auf Gelatine 24 Std.

a) fein mikroskop. Aussehen, 1000 fache Vergrösserung, Taf. X, Fig. 27.

Dicke, mittellange, an den Enden leicht abgerundete, oder ziemlich gerade abgekantete in kurzen und in längeren Verbänden an einander gereihte Stäbchen. Die gegenseitige Lagerung ist meist parallel, hier und da auch unregelmässig gekreuzt. Die Spore ist meist polär, nur selten mehr mittelständig gelegen. Eine Auftreibung des Bacillenleibes durch die Spore ist nur selten zu constatiren.

b) grob mikroskop. Aussehen, 250 fache Vergrösserung, Taf. X, Fig. 28.

Das compacte, dunkle Centrum, von dem ein dicker, plumper Fortsatz in die Randzone sich erstreckt, ist von dieser nicht scharfrandig abgegrenzt, jedoch trotzdem gut erkennbar. Es bestehen zahlreiche, abgesprengte, verzweigte Nebenkerne. Die Gestalt des Centrums ist äusserst unregelmässig und polymorph. In der Randzone bilden die Bacillen ein netzförmiges Geflecht, das nach aussen durch einen verdickten Rand abgesetzt ist.

Bacillus oedematis maligni.[1]

Wachsthum anaërob in Hoch-Agar 24 Std. bei 37° C.

Fein mikroskop. Aussehen, 1000 fache Vergrösserung, Taf. X, Fig. 29.

---

[1] Votteler giebt in seiner werthvollen und mit schönen Photogrammen versehenen Arbeit: „Ueber die Differentialdiagnose der pathogenen Anaëroben durch die

Lange, dicke, gerade, an den Enden leicht abgerundete Bacillen, die theilweise in Ketten verbunden angeordnet sind. Häufig sieht man auch mehr oder weniger gewundene Stäbchen. Keine regelmässige Anordnung. Der helle Saum um die Bacillen wird durch die Geisseln bedingt.

Bacillus tetani.[1]

Wachsthum anaërob in Hoch-Agar 24 Std. bei 37° C.

Fein mikroskop. Aussehen, 1000 fache Vergrösserung, Taf. X, Fig. 30.

Ziemlich lange, dicke Stäbchen mit abgerundeten Enden. Die fast kreisförmige Spore ist polär gelagert und von einem dünneren oder auch dickeren Protoplasmasaum umgeben. Immer bedingt die Spore in ausgebildeten Stadien eine Auftreibung des Bacillenleibes. Nicht selten sieht man Bacillen mit bipolären Sporen, wodurch der Bacillus eine Hantelform gewinnt. Eine charakteristische Disposition ist nicht wahrnehmbar.

XVII. Vibrio cholera.

Wachsthum auf Agar 8 Std. bei 37° C.

a) fein mikroskop. Aussehen, 1000 fache Vergrösserung, Taf. X, Fig. 31.

Ziemlich dicke, gekrümmte Stäbchen. Die Krümmung ist bald nur schwach ausgesprochen, bald stark sichelförmig. Die Lagerung ist verschieden, im Allgemeinen unregelmässig. Bei den einzelnen Gruppen jedoch besteht Neigung zur Netzbildung.

b) grob mikroskop. Aussehen, 250 fache Vergrösserung, Taf. X, Fig. 32.

Das Centrum ist in ein weitverzweigtes Netzwerk aufgelöst, in dessen Geflecht einzelne grössere Anhäufungen gelagert sind. In älteren Culturen zerfallen häufig die Verbindungsstränge dieses Maschenwerkes und es resultirt eine Colonie mit mehreren isolirten Centren.

XVIII. Corynebact. mallei.

Wachsthum auf Agar 5 Std. bei 37° C.

a) fein mikroskop. Aussehen, 1000 fache Vergrösserung, Taf. X, Fig. 33.

Schlanke Stäbchen, die Enden theils zugespitzt, theils rundlich. Kolbenbildungen, die als Involutionsformen aufgefasst werden, sind nicht selten. In dem Bacillenkörper bemerkt man helle punktförmige Stellen.

Cultur auf Schrägagar und durch ihre Geisseln" (*Diese Zeitschrift*, Bd. XXVII, S. 491) eine Methode für die Züchtung von anaëroben Bakterien auf Schrägagar an; für meine Zwecke fand ich es jedoch bequemer, die Züchtung in ausgekochtem, erstarrtem Hochagar vorzunehmen, wobei ich nach erfolgtem Wachsthum den Boden des betreffenden Culturröhrchens abbrach, die Agarsäule nach aussen vorschob und sie mit sterilem Messer in Scheiben zerhackte, um von diesen dann in üblicher Weise Klatschpräparate anzufertigen.

einzeln oder mehrfach. Durch diese isolirt färbbaren Antheile gewinnt der Bacillus ein rosenkranzförmiges Aussehen.

Die Lagerung der Bacillen ist meist parallel. Die einzelnen Gruppen gehen netzförmige Verbindungen ein.

b) grob mikroskop. Aussehen, 250 fache Vergrösserung, Taf. X, Fig. 34.

Das Centrum hat eine ovale Gestalt und ist gegen die Randzone etwas aufgelockert.

Die Randzone ist breit, sehr gut sichtbar und löst sich peripher mehrfach in ein ziemlich engmaschiges, mehr oder weniger ausgedehntes Netzgeflecht auf.

Corynebact. diphtheriae.

Wachsthum auf Löffler'schem Blutserum 8 Std. 37° C.

a) fein mikroskop. Aussehen, 1000 fache Vergrösserung, Taf. X, Fig. 36.

Man sieht die kurzen, zuweilen auch schlanken, an einem oder an beiden Enden meist angeschwollen, oft etwas gekrümmten Stäbchen, die häufig in V-Form, hier und da auch in X-Form gelagert sind.

Im Allgemeinen liegen die Bacillen wirr durch einander.

b) grob mikroskop. Aussehen, 250 fache Vergrösserung, Taf. X, Fig. 35.

Man unterscheidet am Centrum selbst eine compacte, dunkle, centrale Scheibe und einen helleren peripheren Hof, der continuirlich die mittlere Masse umgiebt.

Die eigentliche Randzone setzt sich von dem äusseren Centrumring ziemlich gut ab.

Ihre Abgrenzung gegen die Umgebung ist eine continuirliche.

[Aus dem allgem. Krankenhause zu Hamburg-Eppendorf, medicin. Abthlg.]
(Oberarzt: Dr. Rumpel.)

Ueber das fast constante Vorkommen influenzaähnlicher Bacillen im Keuchhusten-Sputum.

Weitere Beiträge zur Aetiologie des Keuchhustens.

Von

Dr. **Georg Jochmann,**
Assistenzarzt der medicin. Universitätsklinik Breslau,
früher Assistenzarzt am allgemeinen Krankenhause Hamburg-Eppendorf.

In einer im Jahre 1901[1] erschienenen Arbeit (1) hatten wir die bis dahin über die Bakteriologie des Keuchhustens vorhandene Litteratur einer kurzen Betrachtung unterzogen und hatten über eine Reihe systematischer eigener Untersuchungen berichtet, als deren Ergebnisse wir folgende Sätze aufstellten:

„Im Keuchhustensputum finden sich in der Mehrzahl der Fälle kleinste influenzaähnliche Bacillen.

Diese morphologisch sich gleichenden Bacillen gehören nicht einer Species an, sondern es giebt drei verschiedene Arten, die sich biologisch bezw. durch ihr Verhalten der Gramfärbung gegenüber unterscheiden.

Daraus erklären sich die auseinandergehenden Ansichten der Untersucher über die biologischen Eigenschaften des im Ausstrichpräparat gesehenen Stäbchens.

Wir halten den von Czaplewski und Hensel angegebenen Bacillus nicht für den Erreger des Keuchhustens, weil wir denselben nur in vier Fällen im Sputum gesehen haben und weil von diesen Untersuchern methodische Aussaaten auf Blutagar unterlassen worden sind.

---

[1] *Diese Zeitschrift.* Bd. XXXVI.

Wir haben in 18 Fällen, darunter bei drei Sectionen ein influenzaähnliches Stäbchen isolirt, welches im Gegensatz zu allen ähnlichen von den Autoren angegebenen Bacillen ausschliesslich auf hämoglobinhaltigen Nährböden gedeiht, und das wir als Bacillus pertussis Eppendorf bezeichnen."

Seitdem sind eine Anzahl Arbeiten erschienen, die über denselben Gegenstand sich verbreiten und denen wir eine kurze Besprechung widmen müssen, bevor wir über die Resultate unserer weiter fortgesetzten Beobachtungen berichten.

Rahner (2) berichtet über eine Keuchhustenepidemie im Untermünsterthal (Amt Staufen bei Freiburg), bei welcher die Einschleppung durch einen aus Freiburg i. B. stammenden Fall erwiesen war, wodurch auf's Neue die Annahme eine Stütze erhält, dass wir im Keuchhusten eine contagiöse Infectionskrankheit zu erblicken haben, wenn anders überhaupt diese Annahme noch einer Stütze bedarf. Aus einem Vergleich verschiedener Statistiken kommt er zu dem Schluss, dass die Jahreszeiten an sich keinen bestimmten Einfluss auf die Pertussis-Epidemieen erkennen lassen. Bezüglich der Aetiologie des Keuchhustens spricht sich Rahner dahin aus, dass er das Polbacterium von Czaplewski und Hensel nicht für den specifischen Erreger halte, da er ihn unter 30 Fällen nur ein Mal gefunden hat. Er hält den Czaplewski'schen Bacillus für einen Pseudodiphtheriebacillus und nimmt im Uebrigen an, dass der eigentliche Erreger der Tussis convulsiva noch unbekannt sei. Rahner erwähnt nichts von Aussaaten des Sputums auf hämoglobinhaltige Nährböden. Es ist also sehr erklärlich, dass die influenzaähnlichen Stäbchen, die wir als Bacillus pertussis Eppendorf beschrieben, bei seinen Culturversuchen nicht zur Beobachtung kommen konnten.

Weill et Péhn (3) schliessen sich, ohne eigene Untersuchungen gemacht zu haben, der Ansicht Rahner's an, wonach man das specifisch pathogene Agens des Keuchhustens noch nicht kenne, vor allem deshalb, weil die Meinungen der Autoren über die biologischen Eigenschaften der vielfach im Sputumausstrichpräparat gesehenen Kurzstäbchen sich widersprechen. Den Grund für die Verschiedenheit der Angaben über die Aetiologie des Keuchhustens sehen die Verfasser darin, dass alle Untersuchungen zumeist den Auswurf im Stadium convulsivum untersucht haben und dieses Stadium ist nach Ansicht der Verfasser nicht mehr ansteckend. Als Beweis für die Richtigkeit dieser Anschauung führen sie ihre im Hospital zu Lyon gemachte Beobachtung an, dass niemals Kinder, die an irgend welchen anderen Krankheiten litten, aber mit Keuchhustenkindern zusammenlagen, an Tussis convulsiva erkrankten. Verff. wählten sich als Probe auf das Exempel 93 Kinder aus, die nicht an Keuchhusten

litten und brachten sie mit 15 Keuchhustenkindern im Stadium convulsivum zusammen. Kein einziges der 93 Kinder soll Keuchhusten bekommen haben.

Verfasser schlagen deshalb vor, zwecks Auffindung des specifischen Infectionskeimes im Stadium catarrhale Untersuchungen vorzunehmen und sich zu diesem Zwecke an Schwestern und Brüder der im Stadium convulsivum befindlichen Keuchhustenkinder zu wenden.

Entsprechend ihrer Anschauung über die Zeit der Uebertragungsfähigkeit des Keuchhustens halten die Verfasser eine Isolirung des Kindes vom Eintritt des Stadium convulsivum an nicht mehr für nothwendig, ebensowenig eine Desinfection der Kinder und ihrer Umgebung.

So lange eine Bestätigung dieser sehr erstaunlich klingenden Angaben der französischen Forscher nicht erfolgt ist, dürfte es sich wohl empfehlen, an der bisher üblichen Ansicht über die Contagiosität des Keuchhustens festzuhalten.

Aus jüngster Zeit stammt eine Arbeit von Leuriaux (4), der einen neuen, von ihm gezüchteten Bacillus als Keuchhustenerreger beschreibt. Er gewinnt ihn auf folgende Weise. Er nimmt zunächst eine Waschung des Sputums in sterilem Wasser vor, verreibt es dann in Bouillon und legt Verdünnungsplatten an mit flüssig gemachtem Agar. Er isolirt so ein plumpes Kurzstäbchen, fast ebenso dick als lang, von ovoïder Form, mit abgerundeten Enden. Dasselbe ist beweglich, färbt sich nach Gram, ist aërob. Es wächst auf Gelatine, die es nicht verflüssigt, sehr langsam, besser auf anderen Nährböden bei 37°. Auf Agar bildet es runde, mehr oder weniger transparente, leicht glänzende Colonieen, auf Kartoffeln einen dicken, schleimigen Belag; auf Bouillon verursacht es Trübung und Häutchenbildung. Auf Serum wächst es in längerer und schlankerer Form als auf Agar.

Impft Verfasser $^1/_2$ ccm Bouilloncultur seines Bacillus unter die Haut eines Kaninchenohres, so erzielt er nach einigen Stunden Oedem, Röthung, Schwellung. 48 Stunden nach der Impfung bildet sich ein umfangreicher Abscess mit gelbem dicken Eiter. Demnach wäre also dieser Keuchhustenbacillus auch ein Eitererreger.

Wenn man die angegebene pyogene Eigenschaft unberücksichtigt lässt, so ist der Beschreibung nach der von Leuriaux als Keuchhustenerreger aufgefasste Bacillus einer von den gewöhnlichsten Sputumbewohnern; wir haben denselben nicht nur im Keuchhustenauswurf, sondern in dem Sputum der verschiedensten Kranken wiederholt gefunden.

Leuriaux behauptet, bei der von ihm geübten Methode der Sputumaussaat ein vollständiges Bild der Flora des Keuchhustenauswurfs zu be-

kommen. Er irrt sich darin insofern, als die influenzaähnlichen Stäbchen, die sich regelmässig darin finden und die wir Bacillus pertussis Eppendorf nannten, nur auf hämoglobinhaltigen Nährböden gedeihen.

Ausserdem haben sich nach dem Erscheinen unserer Arbeit noch zur Aetiologie des Keuchhustens geäussert Spengler (5) im Jahre 1900 und Vincenzi (6) im Jahre 1902.

Beide versuchten, den von uns beschriebenen Bacillus pertussis Eppendorf zu identificiren mit früher von ihnen beschriebenen Kurzstäbchen. Wir haben seiner Zeit auf beide Publicationen erwidert und nachgewiesen, dass der Vincenzi'sche Coccobacillus in seinen biologischen Eigenschaften vollkommen abweicht vom Bacillus pertussis Eppendorf, während der Spengler'sche Bacillus (P. B.) morphologisch von dem unsrigen differirt und in seinen biologischen Eigenschaften nicht genügend charakterisirt ist, um mit dem unsrigen verglichen werden zu können. Wir kommen jedoch auf beide Publicationen weiter unten noch einmal zurück.

Um eine klarere Uebersicht über die Forschungsergebnisse der letzten Jahre bezüglich der Bakteriologie des Keuchhustensputums zu gewinnen, lohnt es sich vielleicht, einmal an der Hand eines bestimmten Schemas die wichtigsten Arbeiten zu recapituliren.

Afanassiew 1887 (7).

Sputumausstrich: Kleine schlanke Kurzstäbchen von 0·6 bis 2·2 μ Länge, theils einzeln, theils zu zweien liegend, theils in Ketten oder in kleinen Haufen, die nur bei sehr starker Vergrösserung sichtbar sind.

Reincultur: Ziemlich plumpe Stäbchen von coliähnlichem Wachsthum, lebhaft beweglich.

Wachsthum auf hämoglobinhaltigen Nährböden: ø

Wachsthum auf hämoglobinfreien Nährböden:

Auf Agar: Grauweisser oberflächlicher Belag.

Gelatine: Nicht verflüssigend.

Kartoffel: Anfangs gelber, später brauner Rasen.

Resistenz: Endogene Sporenbildung.

Ritter 1892 (8).

Sputumausstrich: Kleine, nur mit Hülfe der stärksten Vergrösserung als Diplokokken erkennbare Gebilde. Bei Anwendung des Gram'schen Verfahrens und überhaupt bei grösserer Hitzewirkung schrumpfen sie zusammen. In allen möglichen Anordnungen als kleine Häufchen, in geraden oder gewundenen Ketten, stets gepaart.

Reincultur: Ganz ebenso verhalten sich die Diplokokken, wenn man sie den Originalcolonieen in frischen Reinculturen entnimmt. Von je länger stehenden Culturen die Präparate gewonnen sind, desto deutlicher gehen sie gewisse Formveränderungen ein. Wir sehen dann die einzelnen Paare aus

einander rücken, anschwellen und schliesslich echte Semmelformen bilden, ein Zeichen, dass hier Theilungsprocesse vor sich gehen.

Hämoglobinhaltige Nährböden: Nicht erwähnt.

Hämoglobinfreie Nährböden:

Auf gewöhnlichem Agar: Sehr feine, völlig circumscripte und isolirte opalescirende mattgraue, schon dem Aussehen nach sehr fest cohärente Körperchen. Schliesslich zusammenhängende Decke nach einigen Tagen.

Auf Bouillon: Kein Wachsthum.

Auf Gelatine: „ „

Auf Kartoffel: „ „

Temperaturansprüche zwischen 36° und 38°. Unter 30° kein Wachsthum.

Der Ritter'sche Diplococcus tuss. convuls. 1899 (beschrieben nach Buttermilch) (9).

Sputumausstrich: Der einzelne Coccus hat keine ganz runde Gestalt. Man sieht die Keime auch einzeln.

Reincultur: Nach Gram entfärbt. Bei mittlerer Vergrösserung ist Niemand im Zweifel, eine Kugelgestalt vor sich zu haben, bei stärkster Vergrösserung dagegen bekommt der Coccus eine etwas ausgezogene Form.

Hämoglobinhaltige Nährböden: Nicht erwähnt.

Hämoglobinfreie Nährböden:

Auf Agar: Nach 20 bis 24 Stunden bemerkt man die einzelnen Colonieen als sehr kleine transparente rundliche, niemals mit einem anderen confluirende Knöpfchen, ziemlich fest zusammenhängend und schwer aus einander zu reissen.

Auf Bouillon: Nach 20 bis 24 Stunden allgemeine Trübung des Nährbodens, und nach längerem Stehen ein Niederschlag am Boden des Reagensglases.

Auf Gelatine: Kein Wachsthum.

Von Buttermilch mit dem Vincenzi'schen Coccobacillus identificirt.

C Spengler 1897 (10).

Sputumausstrich: Etwas dicker und länger als der Influenzabacillus. Sie liegen meist zu zweien, dicht an einander gekettet, haben eiförmig zugespitzte Enden und bilden lange Scheinfäden. Eine charakteristische Lagerung beobachten sie nicht. Zuweilen ist das Protoplasma von Zellen ganz von ihnen erfüllt.

Reincultur: Auch in der Cultur erscheinen die Bacillen zu zweien an einander gekettet. Vielfach ergänzt sich die Kette weiter, eine lange Stäbchenkette bildend. Zwischen dieser, mit distincter Abgrenzung der Einzelindividuen und den zu voller Entwickelung gelangten massiv gefärbten Scheinfäden bestehen alle Uebergänge. In der Cultur gehört die Entwickelung von Scheinfäden massiver Colorirung zur Regel und Kettenbildung wird häufig beobachtet. Die Pertussisbacillen sind unzweifelhaft länger und dicker als die Influenzabacillen.

Hämoglobinhaltige Nährböden:

Auf Blutagar thautropfenartig, klarer als die Colonieen der Influenza und deshalb noch schwerer zu sehen als diese.

Hämoglobinfreie Nährböden: Uebertragungsversuche nicht erwähnt.

Empfindlich gegen Eintrocknen.

Czaplewski und Hensel 1897 (11, 12).

Sputumausstrich: Vorherrschend ist ein kleines kurzes Polbacterium, in schweren Fällen äusserst reichlich, in leichten und in den Anfangsstadien spärlich. Sie liegen theils regellos zerstreut, einzeln oder in kleinen Haufen, seltner nesterweise oder in grösseren Anhäufungen, welche an die bekannte Fischschwarmanordnung der Choleravibrionen erinnern. Die Bakterien liegen meist frei, viel seltener in Zellen eingeschlossen. In gut gewaschenem Sputum erscheinen die Bakterien häufig in Reincultur.

Reincultur: Sehr kleines Kurzstäbchen mit eiförmig abgerundeten Enden, die kleinsten Formen wie Kokken. Bei vorsichtiger Färbung Polfärbung. Aehnlich den Influenzabacillen, etwas grösser. In Culturen, seltener auch im Sputum kommen noch längere Formen vor.

Mitunter liegen mehrere Individuen kettenartig hinter einander. Durch seine morphologische Vielgestaltigkeit (auch abnorme Involutionsformen kommen zur Beobachtung) erinnert das Bacterium an den Pestbacillus, der aber viel grösser ist. Nach Gram meist entfärbt. Unbeweglich.

Hämoglobinhaltige Nährböden: Nicht erwähnt.

Hämoglobinfreie Nährböden:

Auf Löffler-Serum: Weisslicher bis graugelblicher Belag.

Auf Agar: Sehr kleine, meist confluirende transparente Colonieen.

Auf Bouillon: Kaum Trübung. Am Boden ein scharf abgesetztes linsenartiges Sediment.

Auf Gelatine: Nicht verflüssigt.

Auf Kartoffeln: Kein Wachsthum.

Temperaturansprüche: Bei 37^0 schnelleres und üppigeres Wachsthum als bei 23^0.

Koplik 1897 (13).

Sputumausstrich: Nicht nur in Epithelzellen, sondern auch frei in den Maschen von Schleimfäden. Sie sind sehr zart und kurz und färben sich gleichmässig. Sie kommen meist in Zooglöen vor.

Reincultur: Beweglich. Auffallend zarter, kurzer Bacillus. Fein punktirtes Aussehen, erinnert dadurch an Diphtheriebacillen. Aeltere Culturen zeigen eigenthümliche keulenförmige Fäden ähnlich den Diphtheriebacillen.

Hämoglobinhaltige Nährböden: Nicht erwähnt.

Hämoglobinfreie Nährböden:

Auf Hydrocelen-Nährboden: Fein punktirte Schicht von perlweisser Farbe.

Auf Agar: Opake perlweisse Schicht.

Auf Gelatine: Colonieen mit unregelmässigem Rand, bei reflectirtem Licht weisslich.

Auf Peptonbouillon: Nach 24 Stunden Niederschlag auf dem Boden des Reagensglases. Nach einer Woche Häutchenbildung auf der Oberfläche der Bouillon.

Keine Sporenbildung.

Von Koplik identificirt mit dem Afanasiew'schen Bacillus.

Zusch 1898 (14).

Sputumausstrich: Kleine ovaläre Kurzstäbchen, ähnlich den Influenzabacillen, jedoch meist etwas grösser und dicker als diese, zwei bis drei Mal so lang als breit, zuweilen auch länger. Niemals echte Scheinfädenbildung. Mitunter Eindruck von Diplokokken, da die Mitte bei schwacher Vergrösserung sich schlecht färbt.

Reincultur: Nach Gram meist entfärbt, bei starker Jodcaliumlösung nicht entfärbt.

Hämoglobinhaltige Nährböden: Kein besseres Wachsthum als auf Glycerinagar.

Hämoglobinfreie Nährböden:

Auf Anasarkaflüssigkeit-Glycerinagar: Tröpfchenartige Colonieen grau bei auffallendem Licht, blassbläulich bei durchfallendem Licht.

Auf Agar: Ausreichendes Wachsthum, aber weniger lebhaft als auf Anasarkaflüssigkeit.

Gelatine nicht verflüssigt.

Auf Bouillon: Nach 24 Stunden klar. Am Boden ein krümeliges Sediment, keine Häutchenbildung.

Auf Kartoffel: Kein Wachsthum.

Milch: Nicht coagulirt.

Temperaturansprüche: 37^{0}, weniger gut bei Zimmertemperatur.

Vincenzi 1898 (15).

Sputumausstrich: Sehr grosse Anzahl ganz kleiner Bakterien von ovalärer Form, fast in Reincultur.

Reincultur: Kleines Kurzstäbchen, manchmal kettenartig angeordnet. Unbeweglich, sehr klein, so wie jenes der Influenza. Nach Gram entfärbt.

Hämoglobinhaltige Nährböden: Nicht erwähnt.

Hämoglobinfreie Nährböden:

Auf Agar: Kleine, wie Luftbläschen aussehende Colonieen, von unregelmässigem Detritus begrenzt. Jede Colonie hat in der Mitte einen lichtbrechenden Punkt.

Auf Bouillon: Bei 37^{0} nach 24 Stunden eine leichte diffuse Trübung. Nach 2 Tagen linsenartiges Sediment, Reaction wird sauer. Nach 3 Tagen hört jedes Wachsthum auf.

Auf Gelatine: Kein Wachsthum.

Milch: Wird zur Gerinnung gebracht.

Lebensfähigkeit sehr kurz.

Elmassian 1899 (16).

Reincultur und im Sputumausstrich: Ein sehr kleiner morphologisch dem Influenzabacillus zum Verwechseln ähnlicher Bacillus.

Auf hämoglobinhaltigen Nährböden: Farblose, scharf abgerundete Colonieen, transparent, nicht grösser als $^1/_4$ ^{mm}.

Auf hämoglobinfreien Nährböden: Nur gedeihend, wenn menschlich-seröse Flüssigkeit, Ascites oder dergl. auf dem Nährboden vorhanden.

Luzzatto 1900 (17).

Sputumausstrich: Zwei Bakterienarten: 1. sehr kleine plumpe Stäbchen, welche im Sputum und in der Reincultur die Gram'sche Färbung behalten und die als Diplococcus lanceolatus anzusprechen waren; 2. ein sehr dünner schlanker Bacillus, welcher mit dem Influenzabacillus eine grosse Aehnlichkeit hat. Nach Gram entfärbt. Er erscheint zerstreut oder in kleinen Haufen.

Reincultur des letzteren: Differenzirt sich von dem Influenzabacillus durch die oberflächliche Granulirung der Colonieen und durch sein Wachsthum auf menschlich-serösen Flüssigkeiten, während der Pfeiffer'sche Influenzabacillus nur bei Anwesenheit von Hämoglobin zu züchten ist.

Hämoglobinhaltige Nährböden: Am besten auf mit menschlichem Blut bestrichenem Agar.

Hämoglobinfreie Nährböden: Er wächst auch auf mit seröser Flüssigkeit bestrichenem Agar.

Arnheim 1900 (18).

Sputumausstrich: Bei einer Vergrösserung von 1:1000 grosse Anzahl von kleinen, mitunter auch in kurzen Ketten liegenden Stäbchen, die scheinbar wie getheilt aussehen, weil der Farbstoff nur die Pole färbt. Sie liegen meist ausserhalb der Zellen, aber gegen Schluss des Keuchhustens auch zahlreiche intracellulär. Nach Gram partiell gefärbt, partiell entfärbt.

Reincultur: Die Individuen der ersten Generation zeigen noch den ausgesprochenen Typus. Später viel Involutionsformen. Kolbige Verdickungen der Enden nach Art der Diphtheriebacillen.

Auf Blutserumplatte: Sehr kleine, 1 bis 2 ^{mm} grosse, wasserklare runde Colonieen wie Tautropfen.

Auf Agar: Wachsthum.

Auf Gelatine: Wachsthum.

Bouillon: wird getrübt, Reaction wird sauer.

Jochmann und Krause 1901 (1).

Sputumausstrich: In grosser Ueberzahl vorhanden, in Haufen, Nestern, und Zügen liegende, mitunter in Zellen eingeschlossene, kleinste ovoïde Kurzstäbchen von der Grösse des Influenzabacillus. Dieselben gaben bei schwacher Carbolfuchsinfärbung, besser noch bei Methylenblaufärbung deutliche Polfärbung und machten deshalb hier und da den Eindruck von kleinsten Diplokokken. Bei der Gramfärbung entfärbt.

Reincultur: Ovoïd, von der Grösse des Influenzabacillus, plump, mitunter von etwas wechselnder Grösse, oft zu zwei liegend, oft auch in Haufen angeordnet. Man beobachtet hier und da einmal im Präparat einen kurzen Scheinfaden.

Hämoglobinhaltige Nährböden:
Auf einer mit sterilem menschlichen Placentablut bestrichenen Glycerinagarplatte, gedeiht er gut in der Gestalt tröpfchenähnlicher Colonieen, welche bei durchscheinendem Licht stark Licht brechen, bei auffallendem Licht zart bläulich grau aussehen. Bei schwacher Vergrösserung zeigt sich ein glatter Rand der Colonieen, die nach 24 bis 48 Stunden so gut wie structurlos sind.
Hämoglobinfreie Nährböden: Kein Wachsthum.
Resistenz sehr gering.

Vergleichen wir diese hier zusammengestellten Untersuchungsresultate der verschiedenen Autoren, so fällt bei aller Verschiedenheit in der Beschreibung der biologischen Eigenschaften der aufgeführten Bakterien doch vor Allem eins auf: das ist die überraschende Uebereinstimmung in der Beschreibung des im Sputumausstrich-Deckglaspräparat gesehenen Stäbchens.

Sehr kleine ovaläre influenzabacillenähnliche Stäbchen, theils einzeln, oft auch zu zwei liegend, mitunter in Zellen eingeschlossen, bei schwarzer Färbung manchmal als Diplokokken imponirend, da dann die Mitte ungefärbt bleibt, sehr reichlich im Sputum vertheilt, diese Beschreibung passt auf die im Sputumausstrich gesehenen Stäbchen von Czaplewski, Spengler, Koplik, Zusch, Vincenzi, Luzzatto, Arnheim und Jochmann und Krause.

Es ist sehr wahrscheinlich, dass auch die von Ritter 1892 im Sputumausstrich beschriebenen und später auch von seinem Assistenten Buttermilch gesehenen Diplokokken nichts anderes sind als die eben aufgeführten Gebilde, die auch die anderen Forscher gesehen haben; denn da oftmals die Mitte ungefärbt bleibt, so erwecken sie in der That oft den Eindruck von Diplokokken.

Es wäre ja auch sehr verwunderlich, wenn bei dem massenhaften Auftreten ovalärer influenzaähnlicher Stäbchen in dem von Mundspeichel durch Waschen befreiten Keuchhustensputum die Untersucher nicht darauf aufmerksam geworden wären.

Differirende Angaben in der Beschreibung des Ausstrichpräparates bestehen bei den Autoren bezüglich der Gramfärbung und der Scheinfädenbildung.

Nachdem wir nachgewiesen haben, dass durch die Culturmethode drei verschiedenartige influenzaähnliche Stäbchen im Pertussisauswurf gefunden werden können, die sich im directen Ausstrichpräparat zum Verwechseln gleichen, sich aber durch ihr Verhalten gegenüber der Gramfärbung bezw. ihrer biologischen Eigenschaften unterscheiden, hat die Differenz in den Angaben der Autoren nichts Befremdliches mehr. Die Differenzen bezüglich der Gramfärbung des im directen Ausstrichpräparate

des Sputums gesehenen Stäbchens sind meines Erachtens dadurch genügend erklärt.

Lange Scheinfädenbildung sollen die ovalären Kurzstäbchen im Sputumausstrich zeigen, nach Spengler, während Zusch niemals echte Scheinfädenbildung beobachtet und Jochmann und Krause nur selten Scheinfädenbildung sahen.

Diese Differenz in der Beschreibung des Sputum-Ausstrichpräparates erklärt sich auch sehr ungezwungen dadurch, dass eben verschiedenartige influenzaähnliche Stäbchen im Auswurf vorkommen.

Da eine Anzahl morphologisch zum Verwechseln ähnlicher Bacillen im Keuchhustensputum vorkommen, die in ihren biologischen Eigenschaften völlig von einander differiren, so war es erklärlich, dass die Angaben der Forscher ganz auffällig aus einander gingen, wenn es darauf ankam, das so häufig im Sputumausstrich gesehene ovaläre Kurzstäbchen nun auch biologisch zu charakterisiren.

Ein Versuch, die divergenten Angaben über das biologische Verhalten des von verschiedenen Forschern im Ausstrichpräparate gesehenen Kurzstäbchens unter einen Hut zu bringen, hat deshalb wenig Zweck, und es ist ein vergebliches Bemühen, wenn z. B. Ritter seine Angaben von 1892 im Jahre 1899 so zu modificiren unternimmt, dass man den ehemaligen kleinen, bei der Gramfärbung zusammenschrumpfenden Diplococcus, der in fest cohärenten Colonieen auf Agar wächst, nicht auf Bouillon gedeiht und nicht auf Gelatine, auch nicht unter 30°, nun plötzlich in dem Czaplewski'schen Polbacterium wieder erkennen soll, das in absolut nicht cohärenten transparenten Thautropfencolonieen auf Agar gedeiht, auch auf Bouillon und Gelatine wächst und selbst bei 23° sich noch weiter entwickelt.

Es sind eben biologisch völlig von einander differente Mikroorganismen.

Noch näher auf einen Vergleich der von den verschiedenen Autoren beschriebenen Stäbchen einzugehen ist unnöthig. Es lag uns daran, festzustellen, dass im Ausstrichpräparat ziemlich constant von allen Forschern ein ovales Kurzstäbchen von der Form und Grösse des Influenzabacillus beschrieben wird, während die Angaben über die biologischen Eigenschaften desselben völlig differiren.

Eine Reihe systematisch durchgeführter Untersuchungen im Hamburg-Eppendorfer Krankenhause ergab: Dasjenige influenzaähnliche Kurzstäbchen, das am häufigsten im Keuchhustensputum culturell nachgewiesen werden kann und das in der Reincultur völlig dem im Sputumausstrich gesehenen Stäbchen entspricht, ist ein auf hämoglobinhaltige Nährböden angewiesener Bacillus, der morphologisch und biologisch dem Influenzabacillus zum Verwechseln gleicht. Wir nannten es im Gegensatz zu den so verschieden

benannten Bakterien anderer Untersucher „den in Eppendorf bei Keuchhusten vorherrschenden Bacillus“, „Bacillus pertussis Eppendorf“.

Vincenzi (6) machte den Versuch, seinen Coccobacillus mit dem von uns beschriebenen Stäbchen zu identificiren. Ueber die Thatsache, dass der Bacillus pertussis Eppendorf nur auf hämoglobinhaltigen Nährböden weiter gezüchtet werden kann, während sein Coccobacillus auf gewöhnlichem Agar gedeiht, ferner auf Bouillon, die er trübt, und auf Milch, die er zur Gerinnung bringt, setzt sich Vincenzi folgendermaassen hinweg: Er betont bei seiner Beweisführung besonders den Umstand, dass wir das Keuchhustensputum vor der Aussaat in sterilem Wasser auswaschen, während er den Auswurf direct ungewaschen zur Aussaat bringt. Er hebt besonders die Wichtigkeit der ersten angewandten Nährsubstanz und ihren Einfluss auf das biologische Verhalten der Bacillen hervor und meint, aus der eben erwähnten Differenz in der Methodik der Culturverfahren erkläre sich der Unterschied zwischen seinem Coccobacillus und unserem Bacillus pertussis Eppendorf.

Nun beweist er aber an einer anderen Stelle, dass alle von ihm untersuchten Keuchhustensputa, die er auf gewöhnlichen Agar aussäte, Blut enthalten haben. Die so erzielten Colonieen sind also auf einem hämoglobinhaltigen Medium gewachsen und befinden sich daher bezüglich der ersten angewandten Nährsubstanz genau in derselben Lage wie die Colonieen des Bacillus pertussis, die wir auf Blutagar nach vorherigem Auswaschen des Sputums erzielten. Wenn nun die Colonieen des Eppendorfer Bacillus sich niemals auf hämoglobinfreien Nährböden weiter züchten liessen und der Vincenzi'sche Coccobacillus bei dem Versuche der Fortzüchtung stets auf gewöhnlichem Agar, Milch und Bouillon gedieh, so kann doch wohl von einer Identität der beiden keine Rede sein.[1]

Der einzige Bacillus, der in der Beschreibung der Reincultur und auch biologisch eine grosse Aehnlichkeit mit unserem Bacillus pertussis Eppendorf hat, ist der von Spengler seiner Zeit beschriebene P. B. (Pertussis-Bacillus). Auch Spengler hat versucht, eine Identität seines Bacteriums mit dem von uns beschriebenen herbeizuführen. Wir haben jedoch bereits darauf erwidert (20), dass die Beschreibung der Reincultur seines Kurzstäbchens nicht mit der unseres Mikroorganismus übereinstimmt. Spengler schreibt: In der Cultur gehört die Entwickelung der Scheinfäden massiver Colorirung zur Regel und Kettenbildung wird häufig beobachtet. Die P. B. sind unzweifelhaft länger und dicker als die I. B. (Influenza-Bacillen). Im Gegensatz dazu besteht bei unserem Bacillus

[1] Vgl. im Uebrigen unsere Erwiderung (19) an Vincenzi. *Centralblatt für Bakteriologie.* 1902. Bd. XXXII. Nr. 1.

pertussis eine nur sehr geringe Neigung zur Scheinfädenbildung; nur ganz selten sieht man hier und da einmal bei dem Ausstrich aus Reincultur einen kurzen Scheinfaden, der höchstens drei bis vier Mal so lang ist als die gewöhnliche Länge des Bacillus pertussis Eppendorf. Ausserdem beschrieben wir ihn stets als von der Grösse des Influenzaerregers. Die biologischen Eigenschaften des Spengler'schen P. B. hielten wir deshalb nicht für genügend charakterisirt, weil in Spengler's Originalmittheilung nirgends Versuche erwähnt sind, die auf Blutagar gezüchteten Stäbchen weiter auf hämoglobinfreie Nährböden zu übertragen. Nachdem wir nachgewiesen hatten, dass eine Anzahl biologisch völlig verschiedener influenzaähnlicher Stäbchen im Keuchhustensputum vorkommen, war es für eine Identificirung nothwendig zu verlangen, dass solche Uebertragungsversuche auf hämoglobinfreie Nährböden ausdrücklich bei der Beschreibung erwähnt werden, denn die Möglichkeit ist natürlich denkbar, dass auf der Blutagarplatte, auf welcher das Keuchhustensputum ausgestrichen ist, sowohl Colonieen von solchen influenzaähnlichen Stäbchen wachsen, die auch auf hämoglobinfreien Nährböden gedeihen, als auch Colonieen vom Bacillus pertussis Eppendorf, die zwar äusserlich Anfangs gleich aussehen, aber eben ausschliesslich auf hämoglobinhaltigen Nährböden wachsen. Die im Gegensatz zu unserem Bacillus pertussis bei dem Spengler'schen P. B. so ausgeprägte Scheinfäden- und Kettenbildung musste in uns natürlicher Weise den Gedanken erwecken, dass Spengler bei der mikroskopischen Untersuchung der auf dem Blutagar gediehenen Thautropfencolonieen nicht immer das gleiche Bacterium vor sich gehabt hat. Das heisst absolut nicht, „Publicationen mystificiren", wie sich Spengler in seiner temperamentvollen Weise ausdrückt (21), sondern das heisst, auf der Suche nach der Wahrheit alle Möglichkeiten abwägen, um Differentes zu erklären.

Ich habe nun, um an einem grösseren Beobachtungsmateriale festzustellen, wie häufig der von uns gesehene Bacillus pertussis im Keuchhustensputum zu finden ist, die Untersuchungen am Hamburg-Eppendorfer Krankenhause weiter fortgesetzt und bin zu folgenden Ergebnissen gelangt:

Nachdem wir in unserer ersten Untersuchungsreihe 18 Mal unter 30 Fällen den Bacillus pertussis isolirt hatten, untersuchte ich 42 weitere Keuchhustenfälle, die sämmtlich im Stadium convulsivum des Keuchhustens sich befanden und durchschnittlich 10 bis 15 Mal pro die ihre typischen Keuchhustenanfälle bekamen. Ausserdem wurden fünf abgelaufene Fälle untersucht, die etwa nur ein Mal am Tage noch husteten.

Der Untersuchungsgang war derselbe wie der früher von uns beschriebene.

Das Sputum wurde in sechs sterilen, mit sterilem Wasser gefüllten

Petrischalen ausgewaschen und dann kleinste Flöckchen auf Blutagar und gleichzeitig auf hämoglobinfreien Glycerinagar übertragen. Als Blutagar wurden Glycerinagarplatten, bestrichen mit sterilem menschlichen Placentablut, verwendet.

Das Auswaschen des Sputums ist unbedingt erforderlich. Ich betone das im Gegensatz zu Spengler und Vincenzi. Die üppig wuchernde Flora von Mundbakterien überwuchert im ungewaschenen Sputum sehr häufig die Thautröpfchencolonieen des Bacillus pertussis.

In den mit Carbolfuchsin 1:10 oder mit Methylenblau gefärbten Ausstrichpräparaten des Sputums sah ich stets in grosser Menge, mitunter vermischt mit Kettenkokken, Lanceolatusformen und Sarcinen, mitunter beinah in Reincultur sehr kleine ovoïde Kurzstäbchen von der Form und Grösse des Influenzabacillus, die in Haufen, Nestern und Zügen, häufig auch zu zweien liegen. Sie liegen oft frei, oft auch in Zellen eingeschlossen. Bei schwacher Färbung bleibt die Mitte mitunter ungefärbt und erweckt dadurch den Eindruck, als handele es sich um Diplokokken.

In allen 42 Fällen aus dem Stadium convulsivum gelang es mir bei dieser Untersuchungsreihe jedes Mal, unseren Bacillus pertussis zu isoliren. Bei den fast abgelaufenen Fällen, die nur noch ein Mal etwa husteten, fand ich denselben nicht.

Auf der Blutagarplatte präsentirten sich seine Colonieen als tautropfenähnliche, von Influenzacolonieen nicht zu unterscheidende, krystallhelle Colonieen, die bei durchfallendem Licht stark Licht brechen und bei auffallendem Licht zart blaugrau aussahen. In den allermeisten Fällen erschienen die Colonieen in ganz enormer Menge auf der mit Sputum beschickten Blutagarplatte.

Unter dem Mikroskop erscheinen die Colonieen nach 24 bis 28 Stunden structurlos bei schwacher Vergrösserung; ältere Colonieen zeigen in der Mitte eine feine Körnelung.

Nach gelungener Reinzüchtung wurde nun jedes Mal wieder der Versuch gemacht, den Bacillus pertussis auch auf hämoglobinfreie Nährböden zu übertragen. Verwendet wurde dazu: gewöhnlicher Glycerinagar, Gelatine, Peptonwasser, Lackmusmolke, Bouillon, Kartoffeln, Hydrocelenflüssigkeit, Löfflerserum, ferner auch mit klarem, menschlichem Blutserum und Ascitesserum bestrichene Agarplatten; die beiden letztgenannten Versuche füge ich hinzu, weil Elmassian einen influenzaähnlichen Bacillus beschrieb, der sich nur dadurch von dem Pfeiffer'schen unterscheiden soll, dass er auf mit menschlichem Serum bestrichenen Agar gedeiht.

Wir haben also bis jetzt im Ganzen den Bacillus pertussis 60 Mal aus Keuchhustensputum isolirt und zwar jedes Mal in Reincultur, die in mindestens einer Generation, meist aber bis zu zehn Generationen

weiter auf Blutagar fortgezüchtet wurden, während Parallelzüchtungsversuche auf hämoglobinfreien Nährböden stets versagten.

Er verhielt sich stets negativ gegen die Gramfärbung und war stets unbeweglich.

Es herrschte immer eine völlige Uebereinstimmung des in Reincultur isolirten Stäbchens mit dem im Sputumausstrichpräparat als häufigster Bewohner desselben gesehenen Kurzstäbchens. Form und Grösse ist die des Influenzabacillus; er liegt häufig zu zweien, fast nie in Ketten und hat nur sehr geringe Neigung zur Scheinfädenbildung; nur kurze Scheinfäden etwa von der drei- bis vierfachen Länge des Bacillus kommen vor. Bei schwacher Färbung besteht eine Andeutung von Polfärbung. Fast stets war eine gewisse Regelmässigkeit in der Form und Grösse der einzelnen Individuen vorhanden. Nur in seltenen Fällen (4 Mal) beobachteten wir eine Abweichung von dieser Regelmässigkeit, indem dünnere und plumpere, kürzere und längere Individuen in der Reincultur mit einander abwechselten. Diese vier Stämme wurden ein Mal aus Sputum und drei Mal aus bronchopneumonischen Lungenherden verstorbener Keuchhustenkinder gezüchtet. Eine Uebertragung dieser vier Stämme auf hämoglobinfreie Nährböden gelang nicht, während wir sie auf Blutagar in mehreren Generationen weiter cultivierten. Nach Pielicke (22), Lindenthal (23), Grassberger (24) kommt eine solche Variabilität auch bei dem Influenzabacillus nicht selten vor, mit dem der Bacillus pertussis eine so weitgehende Aehnlichkeit hat.

Wir sehen also, dass der Bacillus pertussis den Influenzabacillen zum Verwechseln gleicht. Ein deutliches Unterscheidungsmerkmal ist nicht vorhanden und wir wären berechtigt, nach seinen morphologischen und biologischen Eigenschaften den Bacillus pertussis Eppendorf für identisch mit dem Influenzabacillus zu erklären, wenn es nicht sonderlich wäre, dass wir ihn in einer völlig influenzaepidemiefreien Zeit bei Keuchhustenkindern gefunden haben und nicht nur ein oder das andere Mal, sondern in 60 Fällen bei jedem von uns untersuchten Keuchhustenkinde im Stadium convulsivum und nicht etwa nur innerhalb eines bestimmten Zeitabschnittes, z. B. innerhalb eines bestimmten Monats, sondern zu jeder Jahreszeit in einer über 2 Jahre sich hinziehenden Untersuchungsperiode. Man könnte hier eventuell einwenden, dass bei den im Krankenhaus behandelten Kindern vielleicht eine Hausinfection vorliegen könnte, so dass dadurch die gleichartigen Befunde bei so vielen Kindern erklärt werden könnten. Dabei ist jedoch zu bemerken, dass stets sofort nach der Einlieferung des Kindes ins Krankenhaus das ausgehustete Sputum aufgefangen und untersucht wurde, bevor also zu einer derartigen Infection Gelegenheit gegeben worden war.

Eine weitere Aehnlichkeit unseres Bacillus pertussis mit dem Influenzabacillus liegt in der Eigenschaft, bei Gegenwart von Staphylokokkencolonieen auf der Blutagarplatte Riesencolonieen zu bilden. Wir hatten schon in unserer ersten Arbeit a. a. O. auf die eigenthümliche Thatsache aufmerksam gemacht, dass bei der Anwesenheit von Lanceolatuscolonieen auf der Blutagarplatte in der nächsten Umgebung derselben ein freier Hof frei blieb von Pertussiscolonieen und dass in der unmittelbaren Nähe dieses Hofes die Pertussiscolonieen sich dichter als in den übrigen Theilen der Platte zusammendrängten, grösser und üppiger wuchsen und sogar confluirten.

Wir versuchten nun nach dem Vorgang von Grassberger (25), der den Einfluss der Anwesenheit von Staphylokokken auf das Wachsthum der Influenzacolonieen prüfte, diesen Einfluss auch auf das Wachsthum des Bacillus pertussis und es ergab sich das interessante Resultat, dass bei gleichzeitiger Verimpfung von Staphylococcus aureus oder albus und Bacillus pertussis auf Blutagarplatten in der nächsten Umgebung der aufgeschossenen Staphylokokkencolonieen ganz auffällig grosse Colonieen der Pertussisbacillen wuchsen. Solche Colonieen waren bläulichgrau bei auffallendem Licht, hell lichtbrechend bei durchfallendem Licht, bis zu 2^{mm} Durchmesser gross. Die morphologischen Eigenschaften des Stäbchens waren jedoch in diesen Riesencolonieen nicht verändert.

Nachdem wir auf diese Thatsache aufmerksam geworden waren, achteten wir auch bei den directen Sputumaussaaten mehr auf solche Riesencolonieen und es fand sich, dass viel häufiger, als wir früher gewusst hatten, der Bacillus pertussis solche sogenannten Riesencolonieen bildet, am schönsten in der Umgebung der Staphylokokkencolonieen, in geringerem Grade auch bei Streptokokkencolonieen und Lanceolatuscolonieen. Dadurch wird bei geringer Anzahl von Pertussiscolonieen auf der Platte ihr Auffinden sehr erleichtert, indem man nur in der Umgebung von Staphylokokkencolonieen die stark lichtbrechenden graublauen, 1 bis 2^{mm} grossen Colonieen zu suchen braucht und nicht gezwungen ist, nach den so winzigen kleinen Thautröpfchencolonieen zu suchen, welche sie sonst bei Abwesenheit solcher begünstigender Factoren auf Blutagar zu bilden pflegen.

Versuche, durch Uebertragung von Reinculturen unseres Bacillus pertussis auf die Nasen- und Rachenschleimhaut von Meerschweinchen, Kaninchen und jungen Hunden irgend welche entzündliche Symptome auszulösen, blieben stets erfolglos. Die intraperitoneale Injection von einer Culturaufschwemmung in Bouillon blieb bei Kaninchen 2 Mal ohne jede Reaction. Subcutane und intraperitoneale Verimpfung auf weisse Mäuse war ebenfalls von negativem Resultat begleitet.

Nachdem wir nun bereits in 60 Fällen aus dem Sputum von Keuchhustenkindern ein dem Influenzabacillus zum Verwechseln ähnliches Stäbchen isolirt haben, das wir Bacillus pertussis Eppendorf nannten, und nachdem wir bei 23 verstorbenen Keuchhustenkindern, wie das an anderer Stelle[1] genauer ausgeführt wird, diesen selben Bacillus aus dem Parenchymsaft der bronchopneumonisch erkrankten Lungen — wo es meist in Reincultur zu finden war — isoliren und so seine für den Menschen pathogene Eigenschaft nachweisen konnten, ist es ausser Zweifel, dass demselben eine nicht unbedeutende Rolle bei der Keuchhustenerkrankung zukommt.

Wir könnten nach unseren Befunden unserem Bacillus pertussis fast mit derselben Berechtigung eine ätiologische Bedeutung bei dem Keuchhusten einräumen, mit der der Influenzabacillus für die Aetiologie der Influenza verantwortlich gemacht wird. Nun besteht jedoch die Möglichkeit, dass der Bacillus pertussis, da er morphologisch und biologisch dem Influenzabacillus zum Verwechseln gleicht, völlig identisch mit demselben ist. Beweisen lässt sich diese Identität zunächst nicht, es sei denn, dass wir in der Lage wären, mit demselben Stamm ein Mal Influenza und ein Mal Keuchhusten beim Menschen erzeugen zu können. Wir vermögen deshalb nicht ohne Weiteres den Standpunkt von Elmassian a. a. O. einzunehmen, welcher sagt:

„Nous pensons que le bacille de Pfeiffer dont le rôle dans l'influenza n'est que très vraisemblable et ne peut être considéré comme prouvé appartient à une espère microbienne dont l'existence saprophytique sur les muqueuses des vories respiratoires est comparable à celle du pneumocoque. Ce microbe se multiplie et peut devenir pathogène au cours d'antres infections bronchopulmonaires (pneumonie coqueluche etc.)." Wir begnügen uns festzustellen: **Unser Bacillus pertussis ist ein dem Influenzabacillus äusserst nahestehender, vielleicht mit ihm identischer Bacillus, der, auf der Suche nach der Aetiologie der Tussis convulsiva, in erster Linie in Betracht gezogen werden muss, da er fast constant im Keuchhustenauswurf während des Stadium convulsium gefunden wird und sich nicht mehr gegen Ende der Krankheit findet, wo die Kinder nur etwa ein Mal pro die Husten und Auswurf haben und da er ferner in den meisten Fällen die im Verlaufe des Keuchhustens vorkommenden complicirenden Bronchopneumonieen bedingt. Jedenfalls lehren unsere Befunde, eine wie grosse Rolle den Bacillen der Influenzagruppe bei Erkrankungen der Luftwege im Kindesalter zukommt.**

[1] *Centralblatt für Bakteriologie.* 1903. Bd. XXXIV. Nr. 1.

Sputum-Untersuchungen.

Nummer	Name	Alter	Diagnose	Im Ausstrichpräparat des Sputums	Auf Blutagar	Versuch der Uebertragung auf hämoglobinfreie Nährböden	Wie oft fortgezüchtet?
1	Fritz Peters	2 Jahre	Pertussis, Rhachitis	massenhaft in Haufen, Nestern u. Zügen liegende influenzaähnl. Stäbchen	in überwiegender Menge kleine transparente Thautropfencolonieen, welche aus influenzaähnl. Stäbchen, Bacillus pertussis Eppendorf bestehen.	negativ	3 Generationen
2	Hein	3 „	Pertussis, Morbilli Enteritis	viel influenzaähnliche Stäbchen	grosse Anzahl von Colonieen des Bac. pertussis	„	2 „
3	Pahl	5 „	Pertussis, Enteritis	desgl.	viel Col. von Bac. pertuss.	„	7 „
4	Bremer	3 „	Pertussis, Scarlatina	massenhaft influenzaähnliche Stäbchen	sehr viel Colonieen von Bacillus pertussis	„	3 „
5	Schiller	1½ „	Pertussis, Bronchopneumonie	zahllose influenzaähnliche Stäbchen	fast in Reincultur Bacillus pertussis	„	4 „
6	Menthe	3 „	Pertussis	influenzaähnl. Stäbchen in Menge	sehr viel Colonieen von Bacillus pertussis	„	3 „
7	Schate	2 „	„	spärlich influenzaähnliche Stäbchen	zahlreiche Colonieen von Bacillus pertussis	„	2 „
8	Elise Paust	4 „	Pertussis, Bronchopneumonie, Otitis media dupl.	viel influenzaähnliche Stäbchen	sehr viel Colonieen von Bacillus pertussis	„	3 „
9	Widmann	4 „	Pertussis, Bronchitis, Spasmus glottidis	sehr viel influenzaähnliche Stäbchen	massenhaft Colonieen von Bacillus pertussis	„	4 „
10	Anna Wolff	7 „	Pertussis, Bronchopneumonie	viel influenzaähnliche Stäbchen	reichl. Thautropfencolonieen von Bac. pertussis	„	2 „
11	Hertha Knickmeyer	1½ „	Pertussis, Pneumonie pulmonis dext.	massenhaft influenzaähnliche Stäbchen	Colonieen von Bac. pertussis fast in Reincultur	„	2 „
12	Joh. Dermitzel	5 „	Pertussis, Bronchopneumonie	viel influenzaähnliche Stäbchen	viel Thautröpfchencolon. von Bacillus pertussis	„	3 „

13	Paula Pulver	$2\frac{1}{2}$ Jahre	desgl.	desgl.	sehr viel Colonieen von Bacillus pertussis	negativ	4 Generationen
14	Kleeberg	3 „	Pertussis	zahlreiche influenzaähnliche Stäbchen	viel Colonieen von Bacillus pertussis	„	2 „
15	Wilh. Möller	3 „	„	viel influenzaähnliche Stäbchen	sehr viel Colonieen von Bacillus pertussis	„	3 „
16	Dora Streu	$3\frac{1}{2}$ „	Angina, Pertuss. Cerebrale Kinderlähmung	desgl.	massenhafte Colonieen von Bacillus pertussis	„	2 „
17	Marie Reissmann	$2\frac{3}{4}$ „	Pertussis	influenzaähnliche Stäbchen in Menge	reichlich Colonieen von Bacillus pertussis	„	5 „
18	Vehrenkamp	4 „	Pertussis, Bronchitis	sehr reichlich influenzaähnliche Stäbchen	massenhaft Colonieen von Bacillus pertussis	„	4 „
19	Amandus Müller	7 Mon.	Pertussis, Bronchopneumonie	viel influenzaähnliche Stäbchen	reichlich Colonieen von Bacillus pertussis	„	3 „
20	Denning	„	Pertussis	reichlich influenzaähnliche Stäbchen	viel Colonieen von Bacillus pertussis	„	5 „
21	Eggeling	„	„	massenhaft influenzaähnliche Stäbchen	desgl.	„	3 „
22	Pommerenke	$3\frac{1}{2}$ Jahre	Pertussis, Angina, Bronchopneumonie	viel influenzaähnliche Stäbchen	reichlich Colonieen von Bacillus pertussis	„	10 „
23	Elise Landwerse	3 „	Pertussis, Insuffic. valv. mit. Bronchopneumon.	sehr reichlich influenzaähnliche Stäbchen	viel Colonieen von Bacillus pertussis	„	3 „
24	Leise	$\frac{1}{2}$ „	Pertussis, Bronchopneumonie	viel influenzaähnliche Stäbchen	zahllose Colonieen von Bacillus pertussis	„	2 „
25	Willi Dwenger	3 „	Pertussis	viele Haufen influenzaähnlicher Stäbchen	viel Colonieen von Bacillus pertussis	„	3 „
26	E. Dwenger	6 Jahre	„	reichliche Menge influenzaähnl. Stäbchen	sehr viel Colonieen von Bacillus pertussis	„	2 „
27	Carl Schau	$1\frac{1}{4}$ „	„	viel influenzaähnliche Stäbchen	überwiegende Menge von Bacillus pertussis	„	3 „
28	Amanda Leske	3 „	„	sehr reichlich influenzaähnliche Stäbchen	massenhaft Colonieen von Bacillus pertussis	„	2 „
29	Ernst Wendt	$2\frac{3}{4}$ „	„	viel influenzaähnliche Stäbchen	sehr viel Colonieen von Bacillus pertussis	„	4 „

Sputum-Untersuchungen.

Nummer	Name	Alter	Diagnose	Im Ausstrichpräparat des Sputums	Auf Blutagar	Versuch der Uebertragung auf hämoglobinfreie Nährböden	Wie oft fortgezüchtet?
30	E. Schmidt	1 Jahr	Pertussis	grosse Anzahl Nester influenzaähnl. Stäbchen	viel Colonieen von Bacillus pertussis	negativ	3 Generationen
31	Neuhoff	1 „	„	viel influenzaähnliche Stäbchen	mässige Menge Colonieen von Bacillus pertussis	„	2 „
32	Marie Wange	$2^1/_2$ „	„	grosse Zahl influenzaähnliche Stäbchen	Colonieen von Bacillus pertussis in Masse	„	6 „
33	Ella Busch	1 „	Pertussis, Bronchopneumonie	viel influenzaähnliche Stäbchen	Bac. pertussis-Colonieen fast in Reincultur	„	4 „
34	Ernst Koch	$2^1/_4$ „	„	überwiegende Menge influenzaähnl. Stäbchen	massenhaft Colonieen von Bacillus pertussis	„	3 „
35	Rudolf Meyer	3 „	„	reichliche Anzahl influenzaähnl. Stäbchen	viel Colonieen von Bacillus pertussis	„	2 „
36	Werner Schüler	8 „	Pertussis	sehr viel influenzaähnliche Stäbchen	grosse Masse Thautröpf.-Colonieen v. B. pertussis	„	3 „
37	Baumgarten	$9^3/_4$ „	„	reichliche Zahl influenzaähnl. Stäbchen	sehr viel Colonieen von Bacillus pertussis	„	4 „
38	Emmy Schröder	7 „	Pertussis, Bronchitis, Angina, Icterus catarrh.	grosse Masse influenzaähnlicher Stäbchen	überwältigende Menge von Bacillus pertussis	„	3 „
39	Walter Seidenschnur	$2^1/_4$ „	Bronchitis, Otitis meolia dupl.	enorme Menge influenzaähnl. Stäbchen	sehr grosse Menge Colonieen von Bac. pertussis	„	4 „
40	Amalie Rasmus	3 „	Pertussis	grosse Zahl influenzaähnlicher Stäbchen	sehr viel Colonieen von Bacillus pertussis	„	2 „
41	Carstens	5 Mon.	Pertussis, Bronchitis, Bronchopneumonie	sehr reichlich influenzaähnliche Stäbchen	massenhaft Colonieen von Bacillus pertussis	„	3 „
42	M. Dweyr	4 Jahre	Pertussis	viel influenzaähnliche Stäbchen	sehr viel Colonieen von Bacillus pertussis	„	2 „

Litteratur-Verzeichniss.

1. Georg Jochmann und Paul Krause, Zur Aetiologie des Keuchhustens. *Diese Zeitschrift.* 1901. Bd. XXXVI.
2. R. Rahner, Zur Epidemiologie und Aetiologie des Keuchhustens. *Archiv für Hygiene.* Bd. XL.
3. E. Weill et M. Péhu, Prophylaxie et traitement de la coqueluche. *La semaine médicale.* 1901. Nr. 49.
4. C. Leuriaux, L'agent pathogène de la coqueluche et la sérothérapie de cette affection. *Ebenda.* 1902. Nr. 29.
5. Carl Spengler, Zur Aetiologie des Keuchhustens. *Centralblatt f. Bakteriologie.* Bd. XXIX. Nr. 18.
6. Vincenzi, Zur Aetiologie des Keuchhustens. *Ebenda.* Bd. XXXI. Nr. 7.
7. Afanasiew, Ueber die Aetiologie und klinische Bakteriologie des Keuchhustens. *Petersburger med. Wochenschrift.* 1887. — Ref. in Baumgarten's *Jahresberichten.*
8. Ritter, *Berliner klin. Wochenschrift.* 1892. Nr. 50.
9. Buttermilch, Ueber den Erreger des Keuchhustens. *Ebenda.* 1899. Nr. 17.
10. Carl Spengler, Bakteriolog. Untersuchungen bei Keuchhusten. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1897. Nr. 52.
11. Czaplewski und Hensel, Bakteriologische Untersuchungen bei Keuchhusten. *Ebenda.* 1897. Nr. 37.
12. Czaplewski und Hensel, *Centralblatt für Bakteriologie.* 1897. Bd. XXII. Nr. 22—25.
13. H. Koplik, The bacteriology of pertussis. *British med. Journal.* 1897.
14. Zusch, Bakteriologische Untersuchungen bei Keuchhusten. *Münchener med. Wochenschrift.* 1898. Nr. 23. — *Centralblatt für Bakteriologie.* 1898. Nr 20|21.
15. Vincenzi, Zur Aetiologie der Tussis convulsiva. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1898. Nr. 40.
16. Elmassian, Note sur un bacille des voies respiratoires et ses rapports avec le bacille de Pfeiffer. *Annales de l'Institut Pasteur.* 1899.
17. Luzzatto, Zur Aetiologie des Keuchhustens. *Centralblatt für Bakteriologie.* 1900. Bd. XXVII.
18. Arnheim, Beitrag zur Bakteriologie des Stickhustens. *Berliner medicin. Gesellschaft.* Sitzung vom 14. Februar 1900.
19. Georg Jochmann und Paul Krause, Zur Aetiologie des Keuchhustens. *Centralblatt für Bakteriologie.* 1902. Bd. XXXII. Nr. 1.

20. Georg Jochmann, Zur Aetiologie des Keuchhustens. Erwiderung auf die von Dr. C. Spengler publicirten Bemerkungen. *Centralblatt für Bakteriologie.* 1901. Bd. XXX. Nr. 1.

21. Carl Spengler, Zur Aetiologie des Keuchhustens. (Schlussbemerkungen.) *Ebenda.* 1901. Bd. XXX. Nr. 7.

22. Pielicke, Bakteriolog. Untersuchungen in der Influenzaepidemie 1893/94. *Berliner klin. Wochenschrift.* 1894. Nr. 23.

23. O. Th. Lindenthal, Ueber die sporadische Influenza. *Wiener klin. Wochenschrift.* 1897. Nr. 15.

24. R. Grassberger, Zur Frage der Scheinfädenbildung in Influenzaculturen. *Centralblatt für Bakteriologie.* 1898. Abth. I. Bd. XXIII. Nr. 9 u. 10.

25. Derselbe, Beiträge zur Bakteriologie der Influenza. *Diese Zeitschrift.* Bd. XXV. S. 453.

[Aus dem Laboratorium
für allgemeine Pathologie und Histologie der K. Universität Pavia.]
(Leitung: Prof. C. Golgi.)

Zur Aetiologie der Tollwuth.

Die Diagnose der Tollwuth auf Grund der neuen Befunde.[1]

Von

Dr. A. Negri,
Assistenten.

Im jüngst vergangenen März hatte ich die Ehre mitzutheilen[2], dass im Nervensystem wuthkranker Thiere ein Mikroorganismus vorgefunden wird, den wir mit Rücksicht auf seine sämmtlichen Merkmale unter die Protozoën verweisen müssen.

Ich hob damals hervor, dass dieser Mikroorganismus mittels bekannter technischer Methoden zur Anschauung gebracht werden kann, auch nur durch einfache Untersuchung in frischem Zustande, dass ferner unter Voraussetzung einer gewissen Dauer der Incubationsperiode sein Vorhandensein im Nervensystem wuthkranker Thiere, wenn auch mit verschiedener, je nach dem Einführungsweg der Krankheit varirender Vertheilung, eine ständige Erscheinung bildet, schliesslich, dass bei nicht wuthkranken Thieren er vermisst wird, und daher als ein specifisches Vorkommniss der Wuthinfection angesehen werden muss.

Gelegentlich meiner Berichterstattung über meine Untersuchung habe ich auf die feinere Structur des Parasiten, auf dessen Gestalt und Grösse mit Bezug auf die verschiedenen Versuchsthiere hingewiesen und hierbei an die Vertheilungsweise, sowohl in den einzelnen Nervenzellen, als auch

---

[1] Die Resultate dieser Untersuchungen wurden der „Società Medico Chirurgica“ zu Pavia in der Sitzung vom 14. Juli 1903 mitgetheilt.

[2] *Diese Zeitschrift.* Bd. XLIII.

ab, dass die Festigkeit der Sporenmembran bei diesen einander so ausserordentlich ähnlichen Sporenarten recht verschieden ist.

Die morphologischen und biologischen Kenntnisse der Bakterien sind nur durch das continuirliche Studium des Einzelwesens zu erzielen, das Wachsthum der einzelnen Individuen zu einer Kolonie soll ein wichtiges und werthvolles differential-diagnostisches Merkmal sein, was seitens vieler Bakteriologen übereinstimmend angenommen wird, trotzdem sind bis heute noch keine genaueren Angaben über die Verwerthung dieses Merkmales gemacht worden.

Gegenwärtige Arbeit, die auf Veranlassung des Hrn. Prof. Dr. Tavel im Institut zur Erforschung der Infectionskrankheiten in Bern unternommen und durchgeführt wurde, bezweckt an der Hand von Klatschpräparaten das Studium der Structurverhältnisse junger Colonieen, wobei als Hülfsmittel sowohl die directe mikroskopische Beobachtung, sowie die mikrophotographische Wiedergabe der betreffenden Präparate herangezogen wurden.

Bei dieser Art der Untersuchung hoffte man auch einige Aufschlüsse über gewisse, auf die Aehnlichkeit im Bau und der Organisation der Colonieen gegründete Verwandschaftsbeziehungen, die unter den einzelnen untersuchten Arten herrschen mögen, zu erlangen, oder doch wenigstens eine bis jetzt nur selten geübte Methode geläufig zu machen, durch die eine solche Kenntniss erreicht werden kann.

Die Arbeit, die sich bloss auf die hauptsächlichsten Vertreter der pathogenen Bakterien beschränkt, und diese nur in einem einzigen Moment ihrer Entwickelung zu fixiren sucht, will bloss als Beitrag auf diesem fast noch völlig unbearbeiteten Gebiete betrachtet sein.

An dieser Stelle sei mir zugleich gestattet, meinem hochverehrten Lehrer, Hrn. Prof. Dr. Tavel, Director des Institutes, für die Anregung zu dieser Arbeit, sowie für die vielfachen Rathschläge und Unterstützungen und insbesondere für die grosse Mühewaltung bei der Herstellung der Mikrophotographieen meinen herzlichsten und aufrichtigsten Dank auszusprechen.

II. Methodik.

Die grösste Anzahl der pathogenen Mikroorganismen sind morphologisch so einfach gestaltet, dass ein Studium des individuellen Entwickelungsganges wenig, oder gar keine specifischen Merkmale zu liefern im Stande ist. Ausserdem bereitet eine derartige Untersuchung des einzelnen Individuums in Folge seiner ausserordentlichen Kleinheit die allergrössten Schwierigkeiten.

Es ist daher viel zweckmässiger, das Studium auf die verschiedenen Stadien zu concentriren, die die Bakterienansammlungen bei ihrer Entwickelung zu einer Colonie durchlaufen.

Bei meinen Untersuchungen, bei welchen ich die auf Wachsthumsvorgängen beruhende Formenbildung der Colonieen festzustellen suchte, bediente ich mich der Methode der Klatschpräparate.

Die Anfertigung der Klatschpräparate geschah in folgender Weise. Ein vorher gut mit absolutem Alkohol gereinigtes und sterilisirtes Deckgläschen wurde auf eine beliebig bezeichnete Stelle des mit den betreffenden Bakterien geimpften und verschieden lange Zeiten im Brütraum bezw. bei Zimmertemperatur (je nach dem Nährsubstrat) belassenen festen Nährbodens (in Petrischalen) ohne Druck hingelegt und darauf mittels einer feinen, sterilisirten Pincette abgehoben, bei gelinder Wärme getrocknet und in üblicher Weise an der Flamme fixirt. Wie bereits angeführt, wurde dieses Verfahren nach verschieden langen Zeiten der Bebrütung ausgeführt (alle 2 Stunden) und zwar von solchen Stellen des Nährbodens, von welchen eine Probeentnahme bei der mikroskopischen Untersuchung ein stattgefundenes Wachsthum ergab, obzwar makroskopisch ein solcher Vorgang nicht zu constatiren war. Durch diese Methode erhielt ich vortreffliche Aufschlüsse über das ganze Wachsthum.

Als Nährböden dienten Agar, Gelatine und Löfflerserum in Petri'schen Doppelschalen, die mit Reinculturen der betreffenden zu untersuchenden Bakterienarten geimpft wurden. Die Dauerbeobachtung, während welcher die Culturen bei der ihnen entsprechenden Temperatur erhalten wurden, erstreckten sich auf 3 bis 4 Tage.

Die Impfung der Nährböden wurde in der Weise ausgeführt, dass eine Oese Bakterienmaterial in ungefähr 3 ^{ccm} Bouillon aufgeschwemmt wurde. Diese Verdünnung des Materials wurde deshalb vorgenommen, weil ich während meiner Arbeit die Erfahrung gemacht hatte, dass die Entwickelung bezw. die Formbildung der Colonieen nicht nur von der Brüttemperatur und der Art des Nährbodens abhängt, sondern dass sie auch von der Quantität des Impfmaterials sehr erheblich beeinflusst wird und zwar in solch' tiefgreifender Weise, dass eine reichlichere bezw. eine spärlichere Aussaat gleicher Reinculturen Colonieen zur Folge hat, die morphologisch sich vollständig verschieden verhalten.

Flügge[1] äussert sich über diesen Punkt wie folgt: „Nur auf den festen Nährböden kann man die charakteristischen Merkmale der von einer bestimmten Bakterienart gebildeten Colonie rein zur Anschauung bekommen. Gerade die äusseren Merkmale der isolirten reinen Colonieen

[1] Flügge, *Charakter der Bakterien.* S. 129.

sind aber deshalb von grosser Bedeutung, weil dieselben fast für jede Bakterienart modern sind und weil sich auf diese Weise viel prägnantere Charaktere und besser unterscheidende Kennzeichen darbieten als mit Hülfe der mikroskopisch wahrnehmbaren Formdifferenzen. Aus diesem Grunde lässt sich das Aussehen der isolirten Colonieen besonders gut zu einer diagnostischen Erkennung der Bakterien benutzen, die sonst auf so grosse Schwierigkeiten stösst. Es kommt aber sehr oft der Fall vor, dass mehrere Arten in ihrem Wachsthum auf Platten ähnlich sind sowohl in Gestalt als Farbe und Grösse, darum ist es nothwendig, ein Mittel zu finden, womit man die Colonieen von einander leichter unterscheiden kann.“

Die Färbung der Klatschpräparate bereitete insofern einige Schwierigkeiten, als die Objecte nicht nur für die mikroskopische Untersuchung bestimmt waren, sondern auch zur späteren Anfertigung von Mikrophotographieen verwendet werden sollten, wobei sich die gewöhnlichen Laboratoriumsfarbstofflösungen in ihren färberischen Effecten als zu wenig intensiv erwiesen; ich benutzte daher bei der Färbung meiner Präparate theils eine wässerige 10procent. Methylviolettlösung, theils eine 3procent. Thyoninlösung, womit ich gute Resultate erzielte.

Die Wiedergabe der betreffenden Präparate geschah auf mikrophotographischem Wege, ein Verfahren, das bei derartigen Objecten entschieden jedem anderen vorzuziehen ist. Die Aufnahmen fanden jedes Mal bei 1000- und 250facher Vergrösserung statt.

III. Fortpflanzung und Wachsthum der Mikroorganismen.

Coccus.

Nach Migula:[1] „Zellen im freien Zustande völlig kugelrund. Theilung nach ein, zwei oder drei Richtungen des Raumes, indem sich jede Kugelzelle in Kugelhälften, Quadranten oder Octanten theilt, die wieder zu Vollkugeln herauswachsen.“

Nakanishi[2] will von einer Dreitheilung absehen und behauptet, dass es sich hier nur um eine scheinbare Dreitheilung handelt, welche dadurch zu Stande kommt, dass sich das eine Kugelsegment einer soeben getheilten Zelle wieder theilt, ohne von seinem Bruder loszukommen.

Theilen sich alle beide Kugelsegmente in erwähnter Weise, so kommt die Tetradenform zu Stande.

---

[1] Migula, *System der Bakterien.*

[2] Nakanishi, Ueber den Bau der Bakterienarten. *Centralblatt für Bakteriologie.* 1901. I. S. 101.

Bacterium.

Nach Flügge: „Vor der Spaltung wachsen die Zellen in die Länge, dann entsteht gewöhnlich eine deutliche Einschnürung in der Mitte der Längswandungen und schliesslich trennen sich an der Einschnürungsstelle die zwei Hälften. Beide nun selbstständige Individuen können dann entweder getrennt weiter Schaltungen erfahren, oder sie bilden vielleicht durch zarte Gallerthülle verbunden Ketten und Scheinfäden, indem die Quertheilung immer weiter in derselben Richtung vor sich geht."

Nach Nakanishi: „Der Membranschlauch verengt sich an einer Stelle der sich theilenden Zelle, wo die Theilung des Endoplasmas durch Ektoplasma begonnen oder bereits vollendet ist, und es entsteht aussen eine circuläre Furche, nach innen zu aber ein Ring. Dieser Ring wird allmählich enger, greift immer tiefer in das Cytoplasma ein und theilt letzteres schliesslich in zwei Hälften." Ueber das Zustandekommen und die Bedeutung der Kapseln ist man noch nicht vollkommen im Klaren.

Kruse in Flügge's Mikroorganismen S. 70 erklärt: „Die Hülle muss aufgefasst werden als ein Product der Bakterienzelle, das bald reichlicher, bald spärlicher ausgebildet wird, aber wohl niemals gänzlich fehlt. Gewöhnlich bezeichnet man sie als Zellschicht und zwar der Bakterienmembran, deren Existenz freilich meistens ohne Weiteres vorausgesetzt wird."

A. Fischer[1] meint: „Die Gallerthülle entsteht durch Umwandlung, Wasseraufnahme der äussersten Membranschicht, während durch die Thätigkeit der Protoblasten die innersten dichten Schichten immer wieder erneuert werden."

Migula[2] schreibt der Bakterienmembran einen complicirteren Bau zu, die Membran spiele bei Bakterien nicht die gewissermaassen passive Rolle wie bei den übrigen Pflanzenzellen, sondern betheiligt sich activ an den Lebensvorgängen der Bakterienzelle. Die Membran sei nach aussen nicht so scharf begrenzt, sondern gehe in eine dünnere, schwächer lichtbrechende Hülle über. Bei der Färbung ziehe sich die Zellhülle durch das Eintrocknen gewöhnlich ganz um die Zelle zurück und bilde bei ihrem ausserordentlichen Wasserreichthum in getrocknetem Zustande eine so dünne Schicht um die festere Zellmembran, dass sie nicht wahrgenommen wird, nur unter besonderen Umständen trockne sie früher an, und sei dann in gefärbten Präparaten sehr deutlich ausgeprägt. Die stark gequollene Hülle besitze wahrscheinlich noch eine äussere wasser-

---

[1] A. Fischer, *Vorlesungen über Bakterien.* S. 9.

[2] Migula, *System der Bakterien.* S. 56.

ärmere Schicht, und wenn diese sehr widerstandsfähig sei, so dass sie beim Eintrocknen ihre Lage behalte, so blieben die Kapseln sehr deutlich erhalten, besonders bei den sogenannten Kapselbakterien.

Die Kapselbildung scheine durchaus nicht, wie Babes meint, eine Folge ungünstiger Lebensbedingungen zu sein, sondern sie sei eine einfache Reaction der Zelle auf gewisse äussere Einwirkungen, die durchaus nicht zu den für die Zelle ungünstigen zu gehören brauchen, dass übrigens die Einwirkung für die einzelnen Arten verschieden sein können, um zur Kapselbildung zu führen, ist schon daraus zu ersehen, dass bei dem Froschlaichpilz vergährbarer Zucker, bei anderen Arten die Säfte des lebenden thierischen Gewebes dazu führen."

Bacillus.

Die Hauptcharakteristik vieler Bacillen ist die Fortpflanzung durch Sporen und zwar durch Endosporen.

Nach Flügge: „In langen Fäden bilden sich meist eirunde, dunkel contourirte und stark lichtbrechende Sporen, die in perlschnurartige Anordnung in den Fäden liegen, die Fäden lösen sich allmählich auf und die Sporen bestehen von da ab frei und sinken in den Flüssigkeiten zu Boden. Oder die Bacillen verdicken sich an einem Ende, dabei nehmen sie Spindel-, Ellipsoidform an. Die Membran verdickt, dann trübt sich der Inhalt, es sondert sich ein grösserer stark lichtbrechender Tropfen aus, der sich zur Spore umbildet.

In anderem Falle verdickt sich der Bacillus nicht, sondern kriegt an der Oberfläche zwei, drei oder mehrere kleine, kugelige, glänzende Punkte, welche die Sporen repräsentiren, oder an dem einen Polende des Stäbchens kommt es zur Bildung einer kugeligen oder ovalen Spore.

Findet derartige Sporenbildung an beiden Polenden des Bacillus statt, so entstehen Gebilde, die an Hanteln erinnern."

Spirillum.

Nach Migula: „Vegetationskörper einzellig, bogig oder spiralig gekrümmt und gedreht, mehr oder weniger gestreckt. Theilung immer senkrecht der Axe. Zellen oft zu kurzen, wenig gliederigen Ketten verbunden, sehr oft paarweise, meist lebhaft, durch endständige Geisseln beweglich."

Corynebacterium und zwar die Diphtheriegruppe.

Nach Flügge: „Die Stäbchen sind unbeweglich, in der Mehrzahl leicht gekrümmt, von sehr verschiedener Länge, im Durchschnitt den Tuberkelbacillen an Länge etwa gleich, aber nicht unerheblich dicker als

diese. Sehr häufig findet man das eine Ende, oft auch beide angeschwollen, hier und da resultiren ausgeprägte Hantelformen. Im ungefärbten Zustand erscheinen oft die Pole, hier und da auch andere Partieen der Bacillen stärker lichtbrechend. Nach der Färbung mit Methylenblau treten dieselben Partieen der Bacillen durch stärkere Tinction hervor. Dabei zeigt sich zugleich nicht selten eine Gliederung des einen Bacillus in kürzere, unregelmässig begrenzte Stücke. An einzelnen Bacillen, namentlich wenn man dieselben Culturen entnimmt, die auf ungünstigem Nährboden gezüchtet waren, sieht man die Enden ausserordentlich stark aufgetrieben, oder die Mitte ist erheblich verdickt, oder es tritt eine Gliederung in grosse, rundliche oder ovale Partikel ein. Offenbar haben diese Abweichungen von der gewöhnlichen Bacillenform, die keuligen Anschwellungen und die durch Gliederung entstandenen Zerfallsproducte die Bedeutung von Involutionsformen. Dafür spricht, dass sie im adäquatesten Nährmedium, im lebenden Körper selten und viel geringfügiger auftreten, so dass nur eine leichte Verdickung einzelne Partieen und namentlich der Polenden hier und da wahrgenommen wird; dass sie dagegen um so reichlicher zur Beobachtung kommen, je schlechter der Nährboden und je kümmerlicher und langsamer das Wachsthum ist. Man könnte geneigt sein, die stärker lichtbrechenden Theile der Bacillen für Sporen, oder wenigstens anfängliche Bildungen von Sporen zu halten, aber Löffler konnte zeigen, dass die Stäbchen, auch wenn sie reichlich solche Partieen zeigten, ausnahmslos durch eine halbstündige Einwirkung von 60° zu Grunde gingen. Ebenso erscheint eine Auffassung der erwähnten Gliederung der Bacillen als Arthrosporenbildung nicht eher gerechtfertigt, als bis wenigstens einer der wichtigsten schädlichen Einflüsse gegenüber eine grössere Resistenz jener Glieder nachgewiesen ist."

Nach Nakanishi[1] sieht man oft in den hellen Zonen, sowie in keilförmigen kurzen Individuen, welche sich in der Regel schwach färben lassen, Kerne. Da aber das Protoplasma, wie allgemein, die Farbe rasch aufzunehmen vermag, ist ein scharfes Structurbild schwer zu erzielen. Wenn aber die Culturen alt geworden sind, das Cytoplasma der Bakterienzellen mehr oder weniger verändert ist, so kann man die Structur besser sehen.

Derselbe Autor verfolgte das Wachsthum und Theilung dieses Bacillus im hängenden Tropfen unter dem Mikroskope und kam zu folgendem Resultate: Eine Keilform wächst allmählich in die Länge, nimmt eine unregelmässige Spindelform an. Mitten in dieser Spindel wird bald eine Einschnürung bemerkbar, diese greift immer tiefer und theilt schliesslich

[1] *Centralblatt für Bakteriologie.* Bd. XXX. S. 153.

eine Spindel in Keile. Die beiden Keile gehen dann nicht ganz aus einander, sondern nehmen sofort die bekannte V-Stellung an. Dieser Vorgang wiederholt sich so lange, als die dazu erforderlichen Bedingungen vorhanden sind, fängt aber die Erschöpfung des Nährbodens an, so theilt sich der Bacillus nicht mehr auf diese Weise, sondern wächst in die Länge. Die Kerntheilung setzt sich dabei weiter fort, während die Protoplasmatheilung mit derselben nicht ganz Hand in Hand geht. So entstehen lange mehrkernige Individuen, oder aus mehreren kurzen Zellen zusammengesetzte Stäbchen. Werden solche, oder Keulen wieder in frische Nährsubstrate gebracht, so theilen sie sich bald in zwei Individuen, diese wieder in zwei, ohne dass sie zunächst merklich in die Länge wachsen.

Die Theilung dauert fort, bis ein langes Stäbchen schliesslich in mehrere isodiametrische Körper zerfällt. Nun wächst dieser kurze Körper zu einer Spindel, durch deren Theilung jene Keilformen entstehen.

Im Folgenden sei ein kleiner Ueberblick über den

IV. Bau der Bakterien

gegeben.

Im Allgemeinen besitzen die Bakterien nach Feinberg[1] ebenso wie die Zellen ein Kerngebilde, mag man das Kerngebilde als Chromatin bezeichnen, oder ihm einen anderen Namen beilegen.

Die Bakterien, so verschieden sie in ihrer Wirkung, in ihrem Vorkommen, in ihrem Wachsthum auf Nährböden, in ihrer Form u. s. w. sind, ebenso verschieden sich verhalten in der Gestalt ihrer Kerngebilde. Selbst bei so ähnlich aussehenden Bakterien, wie dem Bact. coli und typhi, glaubt der Autor noch auf eine Differencirung in der Gestalt ihrer Kerngebilde hinweisen zu dürfen. So giebt es Bakterienarten, deren Leiber, fast ganz aus dem Kern bestehen, z. B. Coli und wiederum andere, wo das Kerngebilde nur einen geringen Bruchtheil des Zellinhaltes ausmacht, z. B. Tuberkelbacillen.

So hat Bütschli[2] als einer der Ersten die Wahrheit ausgesprochen, dass die Bakterien wohl Kerne besitzen. Bütschli sprach nämlich bei Oscillarien Körper, welche bei der Verdauung nicht aufgelöst wurden, und die sich nachher färben liessen, als Kerngebilde an. Andere Forscher sahen die Bakterien als solche als Kerne an, in Folge ihrer leichten Tingirbarkeit mit Kernfärbemitteln. Ganz besonders haben Fischer und Migula diese

---

[1] Feinberg, Ueber den Bau der Bakterien. *Centralblatt für Bakteriologie.* Bd. XXVII. S. 417.

[2] Bütschli, *Ueber den Bau der Bakterien.* Leipzig 1890.

Frage in den Kreis ihrer Untersuchungen gezogen, da es gelungen ist, mit demselben Farbstoff (Methylenblau und Eosin) die Kerne der Amöben, die Kerne der thierischen Zelle stets roth bis rothbraun zu färben. während das Plasma der Amöben, das Plasma aller untersuchten Zellen, nur den blauen Farbstoff annahmen, so ist wohl der analoge Schluss zu fällen, dass auch die Bakterien aus Plasma und Kerngebilde bestehen, mag das letztere nun so gross sein, dass es fast den ganzen Bakterienleib ausfüllt, oder mag es nur einen kleinen Theil des Bacteriums bilden. Ob dies Kerngebilde der Bakterien allen denjenigen Anforderungen entspricht, die an die Kerne der thierischen und Pflanzenzelle gestellt werden, soll hier nicht erörtert werden. Nur das darf hervorgehoben werden, dass bei einzelnen Bakterienarten sich Formen der Kerngebilde (z. B. Bacterium coli, Diphtheriebacillus) zeigten, die im Sinne der Kerntheilung gedeutet werden können.

V. Gruppirung und Lagerung der Bakterien.

Nach Flügge:[1] „Die durch Zelltheilung neu gebildeten Individuen lagern sich nicht regellos an einander, sondern vereinigen sich nach bestimmten, bei verschiedenen Arten der Mikroorganismen verschiedenen Gesetzen zu regelmässigen Anordnungen in Form von Haufen, Ketten u. s. w.“

Der physiologische Mechanismus, nach dem diese Gesetze wirken, ist noch ganz unbekannt. Auf festem Nährsubstrat entstehen endlich makroskopisch sichtbare Anhäufungen, Colonieen in charakteristischer Erscheinungsweise, die eine sichere Erkennung der Art ermöglichen.

Die Verschiedenheit der Colonieen wird theilweise durch chemische Processe, durch Absonderung peptonisirender Fermente, Farbstoffe u. s. w., theilweise aber auch durch einfache Wachsthums- und Formverschiedenheiten ähnlich den differenten Bildungen von Organtheilen höherer Pflanzen bewirkt. Die Factoren, welche die Form der Colonie bedingen, sind im Einzelnen noch nicht genau anzugeben, doch kann man sehr wohl im Allgemeinen die Momente bezeichnen, die hierbei eine Rolle spielen.

Zunächst ist hervorzuheben, dass die verschiedenen Colonieformen ebensowenig wie die morphologische Gruppirung der Einzelbakterien specifische „Artcharakteristica“ darstellen, sie sind vielmehr nur Wachsthumstypen, von denen ein und derselbe sehr vielen Arten zukommen kann und von denen andererseits mehrere in den Entwickelungskreis einer und derselben Art gehören.

---

[1] Flügge, *Die Mikroorganismen.* I. S. 425—426.

Dann weiter sei der Hauptfactor „der Zutritt atmosphärischen Sauerstoffs“. Die auf der Oberfläche in directem Contact mit der Luft befindlichen Keime eine intensivere Vermehrung und grössere Ausbreitung gewinnen, als der in der Tiefe des Nährbodens liegenden Individuen. Auch mag hierbei der Umstand mitwirken, dass bei letzteren ein allseitig gleicher Wachsthumswiderstand durch den Nährboden stattfindet, daher eine gleichmässige, kugelige Ausbreitung der Colonie zu Stande kommt, während bei den oberflächlichen Colonieen der Wachsthumswiderstand nur von der unteren Seite her wirkt, also die Entstehung glatter Häutchen, der scheibenartiger Colonieformen bedingt. Ferner zeigt die Anordnung der einzelnen Individuen einen deutlichen Einfluss auf die Form der Colonie, liegen die einzelnen Bakterien in Ketten, wie z. B. bei Streptokokken, beim Bac. anthracis und insbesondere bei manchen Proteusarten, so weisen auch die Colonieen lockige, fädige oder netzartig verstrickte Bildungen auf. Sehr merkwürdig sind die bei einzelnen Arten, zuerst bei Proteus von Hauser beobachteten, versprengten kleinen Colonieen, die massenhaft um eine grössere geschart liegen und zwar in einer centrischen Anordnung, die ihren Ursprung von jener unzweifelhaft darthut. Dieselben entstehen durch Ausschwärmen eines Bakterienfadens in die Umgebung, wobei vielleicht eine chemotaktische Anlockung durch die noch unberührten Nährstoffe in der Nähe der Colonie mitwirken mag, unter günstige Ernährungsbedingungen gelangt, bilden diese Schwärmer eine neue Tochtercolonie, die scheinbar unabhängig von der ursprünglichen erscheint, oft aber noch durch dünne Fäden mit ihr verknüpft ist.

Dass eine Schwärmbewegung bei manchen Bakterien auch in gallertiger, fast weicher Masse thatsächlich vorkommt, konnte Beijerinck bei der Darstellung seiner „Athmungsfiguren“ in 1 pro mille Agar direct nachweisen.

In letzter Zeit erschien ebenfalls eine Arbeit von Serkowski.[1] Derselbe giebt an, dass die Bakteriencolonieen einen ziemlich complicirten Bau aufweisen, und dass bei einzelnen Bakterienarten ein bestimmter Typus constant zu beobachten ist. Auf Grund seiner Untersuchungen nimmt er die Existenz von Intercellularsubstanz, welche in den Colonieen durch Zusammenfliessen der einzelnen Zellen umgebenden Kapseln entsteht, an. In jeder Bakteriencolonie liegt ein „centrales Gebilde“, welches häufig mit blossem Auge gut sichtbar ist (Bact. coli) und welches bei genauer Untersuchung sich als ein specielles Organ der Colonie von

[1] St. Serkowski, Ueber den Bau der Bakteriencolonieen. *Warschauer med. Jahresbericht.* Bd. LXXXV. Hft. 2.

ziemlich complicirtem, für wohlcharakterisirte Bakteriengattungen constanten Bau herausstellt. Dieses centrale Gebilde (Matrix) ist als Keimcentrum aufzufassen. Das Keimcentrum kann sich aus einer einzigen Zelle, aber auch aus einem einzigen Zellconglomerat entwickeln.

Die Zufuhr des für das Keimcentrum nöthigen reichlichen und frischen Nährmaterials wird mittels eines leicht sichtbaren „Centralcanals" besorgt. Das durch die Thätigkeit des Keimcentrums gebildete „Parenchym" der Colonieen ist nicht aus einzelnen Zellindividuen, sondern aus Zellconglomeraten, welche vom Autor als „innere Tochtercolonieen" benannt werden, zusammengesetzt.

Die inneren Tochtercolonieen kommen dadurch zu Stande, dass die einzelnen Elemente gegenseitig angezogen (positive Biotaxis), die gebildeten Tochtercolonieen gegenseitig abgestossen (negative Biotaxis) werden.

Die Colonieen sind je nach der Bakteriengattung verschiedenartig zusammengesetzt; es giebt gleichmässig granulirte, kugelförmige u. s. w. Colonieen. Es liegt die Annahme nahe, dass in den sternförmigen Colonieen, die Radien eine Art von Skelet bilden, und dass in den ringförmigen der concentrische Bau eine gleichmässige Vertheilung der Nährsäfte erleichtert. In den Coli-, Typhus- und anderen weinblattförmigen Colonieen sind constant sich vom Centrum aus astförmig verzweigende Furchen sichtbar, welche möglicher Weise eine den in Pflanzenblättern vorkommenden Gefässbündeln analoge Bedeutung besitzen.

Auf Grund der Thatsache, dass jede Bakteriencolonie aus wohlcharakterisirten Theilen zusammengesetzt ist, und dass diese Zusammensetzung immer und unter verschiedensten Lebensbedingungen für je eine Bakteriengattung constant bleibt, muss die Bakteriencolonie als ein zusammengesetzter Organismus aufgefasst werden. Die chemische Zusammensetzung des Nährmediums ist nicht im Stande, den Typus der Colonieen irgend einer Bakteriengattung umzugestalten, durch verschiedene Nährmedien ist man im Stande, nur die Wachsthumsgeschwindigkeit, die Farbe, die Grösse, die Durchsichtigkeit, das Peptonisirungsvermögen der Colonie zu beeinflussen; ihr Bau, ihre feinere Zusammensetzung bleibt dabei unverändert.

VI. Eigene Beobachtungen.

Beschreibung der einzelnen Colonieen.

I. Streptococcus pyogenes.

Wachsthum auf Agar 8 Std. bei 37° C.

a) fein mikroskop. Aussehen, 1000 fache Vergrösserung, Taf. VIII, Fig. 1.

Die Kokken liegen in Ketten meist zu zwei hinter einander gelagert, öfters sieht man auch wie Einschnürungen an den einzelnen Gliedern, was wohl als ein Theilungsproduct betrachtet werden muss.

b) grob mikroskop. Aussehen, 250 fache Vergrösserung, Taf. VIII, Fig. 2.

Eine compacte centrale Masse ist gut zu unterscheiden. Sie ist jedoch bis in die äusserste Peripherie hin total zersprengt und in grobe Ausläufer aufgelöst, die die Randzone durchbrechen, und es entsteht eine Art Stechapfelform. Demgemäss stellt auch die äussere Zone keine einheitliche, scharf umrissene Bildung dar. Man erkennt sie theilweise an der weniger dichten Lagerung der einzelnen Ketten, ihr äusserer Rand ist ebenfalls aufgelockert und fransenartig gestaltet. Parallel zu dem Rand der Colonie lagern versprengte Ketten in unregelmässiger Anordnung wirr durch einander und bilden gleichsam als zweite Umgrenzung eine Art Gürtel um die ganze Colonie.

II. Streptococcus lanceolatus. Pneumococcus.

Wachsthum auf Agar 15 Std. bei 37° C.

a) fein mikroskop. Aussehen, 1000 fache Vergrösserung, Taf. VIII, Fig. 3.

Das Bild Fig. 4 zeigt die Lagerung der Kokken meist zu zwei, häufig auch in kurzen Ketten von 4 bis 6 Gliedern. Die Kokken selbst sind meist von rundlicher, hier und da von lanzettförmiger Gestalt. Die Kapsel besitzt eine ziemliche Ausdehnung und ist gut sichtbar.

In Fig. 4 erkennt man die Anhäufung der Ketten während der Bildung einer Colonie. Hier findet man grosse, dicke Kokken, die Involutionsformen darstellen.

b) grob mikroskop. Aussehen, 250 fache Vergrösserung, Taf. VIII, Fig. 5.

Das Centrum besitzt eine mittlere, compacte Masse, die namentlich an dem einen breiten Ende in strahlenförmige Ausläufer sich auflöst. Seitlich und an dem entgegengesetzten schmäleren Ende nimmt die Auflösung keine solchen Dimensionen an. Hier und da sind auch winzige Inselchen in die Randzone versprengt. Die Randzone selber ist deutlich erkennbar, glatt, leicht gewellt und besitzt eine zarte, jedoch continuirliche scharfe Abgrenzung gegen die Umgebung. Die ganze Colonie hat eine leicht polygonale Gestalt.

III. Mikrococcus gonorrhoeae, Gonococcus.

Wachsthum auf Wassermann's Nährboden. 8 Std. bei 37° C.

a) fein mikroskop. Aussehen, 1000 fache Vergrösserung, Taf. VIII, Fig. 6.

Die Lagerung der Kokken meist zu zwei, nicht selten zu vier, ist gut sichtbar. Die Kapsel ziemlich gut ausgebildet.

b) grob mikroskop. Aussehen, 250 fache Vergrösserung, Taf. VIII, Fig. 7.

Centrum und Randzone sind gut unterscheidbar. Das Centrum besitzt in diesem Bilde eine längliche, ovale Form, die sich wie die Colonie nach dem einen Ende zu zuspitzt und in einen schwanzartigen Fortsatz auflöst. Die Grenze zwischen Centrum und Randzone ist nicht scharf markirt, trotzdem ist der Uebergang zwischen den beiden Gebilden kein allmählicher. Die Randzone besitzt eine mächtige Ausdehnung und ist nach aussen ziemlich gut und glattrandig abgegrenzt, ohne jedoch zusammenhängende, scharf markirte Linien aufzuweisen, wie es beim Staphyl. aureus der Fall ist. Die einzelnen Gruppen sind in dieser Zone gut sichtbar. Die ganze Colonie besitzt eine längliche, ovale Form, entsprechend der Gestalt des Centrums.

IV. Staphylococcus citreus.

Wachsthum auf Agar 8 Std. bei 37° C.

a) fein mikroskop. Aussehen, 1000 fache Vergrösserung, Taf. VIII, Fig. 8.

Im Gegensatz zu Staphl. aureus ist im fein mikroskopischen Bilde Centrum und Randzone nicht zu unterscheiden. Man sieht die typischen Packetformen von einer zarten Kapsel umgeben. Es kann sich aber bei dieser Bildung bloss um eine schleimige Hülle handeln, die in Folge des Zusammenschrumpfens der einzelnen Packete als Product der stattgefundenen Retraction resultirt.

b) grob mikroskop. Aussehen, 250 fache Vergrösserung, Taf. VIII, Fig. 9.

Das Centrum ist gegen die Randzone hin zersprengt, wie aufgelockert, und besitzt deshalb keine scharfe Umgrenzung. Immerhin sind auch hier beide Gebilde gut sichtbar. Die Randzone selbst ist meist glatt begrenzt, hier und da jedoch zeigt sie ein ausgebuchtetes Aussehen und manchmal sieht man vereinzelte Ausläufer von nur geringer Länge. Bei stärkerer Vergrösserung kann man in der Randzone einzelne Tetradenformen unterscheiden.

V. Staphylococcus aureus.

Wachsthum auf Gelatine 24 Std.

a) fein mikroskop. Aussehen, 1000 fache Vergrösserung, Taf. VIII, Fig. 10.

Man sieht das dunkle compacte Centrum, das in den peripheren Partieen nur wenig zerklüftet ist und sich von der Randzone sehr deutlich abhebt. Die periphere Zone ist gut abgegrenzt und mit ausgebuchteten

Rändern versehen. Die Kokken in dieser Zone sind in Gruppen von zwei oder vier Gliedern gelagert. Versprengte Inseln in die Umgebung, wie bei manchen anderen Bakterien, sind nicht zu constatiren.

b) grob mikroskop. Aussehen, 250 fache Vergrösserung, Taf. VIII, Fig. 11.

Das Centrum bildet im Allgemeinen eine compacte Masse von rundlicher oder ovaler Gestalt, selten sind gelappte Formen sichtbar. Bei genauer Betrachtung unterscheidet man im Centrum selbst eine centrale gleichmässig dunkle Partie, die von einer etwas helleren äusseren Zone umgeben wird. Die eigentliche Randzone ist deutlich sichtbar, ziemlich breit, und folgt in ihrer Gestaltung der Form des Centrums, das nie den äusseren Rand der Zone erreicht. Die ganze Colonie besitzt ein ovales, hier und da ein blattförmiges und nur selten ein herzförmiges Aussehen. Letzteres tritt bei der gelappten Form des Centrums ein. Die Ränder der Colonie sind nach aussen scharf markirt, ohne jedoch eine eigentliche Verdickung aufzuweisen. In diesem Bilde ist eine junge Colonie sichtbar, die noch gar keine Differenzirung zeigt. Vielleicht weist es darauf hin, dass die Bildung des Centrums erst ein späteres secundäres Stadium darstellt.

VI. Bact. coli non capsulat.

Wachsthum auf Agar 6 Std. bei 37° C.

a) fein mikroskop. Aussehen, 1000 fache Vergrösserung, Taf. VIII, Fig. 12.

Die einzelnen Stäbchen sind viel feiner wie bei Coli capsulat. Die Anordnung ist unregelmässig, das dunkle ovale Centrum ist gut von der Randzone abgegrenzt, ebenso die Randzone von der Umgebung. Die Colonie besitzt eine birnförmige Gestalt, die durch die Verlängerung der Randzone gegeben ist und wodurch das Centrum excentrisch gelagert erscheint.

b) Fig. 13 grob mikroskop. Aussehen, 250 fache Vergrösserung von Bact. coli non capsulat.

Bact. typhi. Wachsthum auf Agar 8 Std. bei 37° C.

Fein mikroskop. Aussehen, 1000 fache Vergrösserung, Taf. IX, Fig. 14.

Ziemlich dicke, an den Enden fast immer leicht abgerundete, in ihrer Länge wechselnde Stäbchen, die meist parallel gelagert sind. Sanduhrformen, die als Product der Theilung resultiren, sind nicht selten.

XI. Bact. pestis.

Wachsthum auf Gelatine 20 Std.

a) fein mikroskop. Aussehen, 1000 fache Vergrösserung, Taf. IX, Fig. 15.

Ziemlich dicke, in ihrer Länge variable, an den Enden meist abgerundete Stäbchen, die grösstentheils eine parallele Lagerung einnehmen. Häufig sieht man leicht gewundene, gekrümmte oder spitzwinklig gebogene Individuen.

Sanduhrformen sind nicht selten. Charakteristisch ist die Schleifenbildung, die sich durch ihre Regelmässigkeit auszeichnet.

b) grob mikroskop. Aussehen, 250 fache Vergrösserung, Taf. IX, Fig. 16.

Es fällt auf das vollständig zersprengte Centrum, das in wenige grössere und zahlreichen kleineren Partieen über den ganzen hellen Untergrund zerstreut ist. In diesem Untergrund sieht man, wenn auch schattenhaft, die einzelnen Bacillen in ihrer charakteristischen Anordnung.

Eine ähnliche Form des Centrums weisen der Typhus und die Cholera auf, wenn auch dort im Ganzen mehr der Charakter einer weitgreifenden, zusammenhängenden Verzweigung vorherrscht.

Bact. Friedländer.

Wachsthum auf Agar 24 Std. bei 37° C.

a) fein mikroskop. Aussehen, 1000 fache Vergrösserung, Taf. IX, Fig. 17.

Die Bacillen, meist kleine Gebilde mit abgerundeten Enden, sind entweder in Mono- oder Diploform gelagert. Selten werden lange Fäden wahrgenommen. Die Kapsel ist überall sehr deutlich zu sehen. Häufig sind Sanduhrformen sichtbar, die auf die stattfindende Quertheilung hinweisen.

b) grob mikroskop. Aussehen, 250 fache Vergrösserung, Taf. IX, Fig. 18.

Das Centrum ist sehr deutlich von der Randzone abgesetzt. Es besitzt eine rundliche oder hier und da eine längliche Gestalt. Die ziemlich schmale äussere Zone zeigt nach aussen eine scharfe, glatte Abgrenzung. Seitliche Fortsätze, die sich mit den gleichen Bildungen benachbarter Colonieen vereinigen, sind häufig. Das Centrum setzt sich nur selten in diese Ausläufer fort.

VII. Bact. coli caps.

Wachsthum auf Agar 14 Std. bei 37° C.

a) fein mikroskop. Aussehen, 1000 fache Vergrösserung, Taf. IX, Fig. 19.

Kurze, dicke, plumpe Stäbchen von ovaler oder mehr rundlicher Gestalt. Hier und da Sanduhrformen. Die Lagerung ist unregelmässig. Die Kapsel stets gut erkennbar. Die gesammte Anhäufung besitzt eine ovoide Gestalt.

b) grob mikroskop. Aussehen, 250 fache Vergrösserung, Taf. IX, Fig. 20.

Das Centrum hat eine längliche Gestalt und ist gegen die Randzone nur sehr wenig aufgelockert. Von der gut sichtbaren und scharf begrenzten Randzone, die im Allgemeinen der Form des Centrums folgt, gehen seitliche oder polare Fortsätze ab, die sich mit den gleichen Fortsätzen benachbarter Colonieen vereinigen. Die einzelnen Bacillen sind in der Randzone leicht erkennbar.

IX. Bact. fluorescens.

Wachsthum auf Agar 8 Std. bei 37° C.

a) fein mikroskop. Aussehen, 1000 fache Vergrösserung, Taf. IX, Fig. 22.

Schlanke, zierliche, ziemlich lange Stäbchen mit paralleler Lagerung, Die einzelnen Gruppen sind meistens nach einer Richtung orientirt. Durch diese parallele Lagerung wird eine fast kreisrunde, glattrandige Umgrenzung der Colonie bedingt.

b) grob mikroskop. Aussehen, 250 fache Vergrösserung, Taf. IX, Fig. 21.

Das Centrum ist zerklüftet, ohne continuirliche Ränder gegen die Randzone, trotzdem lässt sich diese deutlich unterscheiden. Die Randzone, in der die Bacillen in ihrer charakteristischen Anordnung erkennbar sind, ist ziemlich schmal, gegen die Umgebung gut abgesetzt.

Die Colonie besitzt ein birnförmiges Aussehen, wobei das eine breitere Ende abgerundet, oder geradkantig ist, während das entgegengesetzte Ende stielartig sich verjüngt. Die einzelnen Colonieen confluiren mit den benachbarten, theils seitlich, theils an ihren Enden.

X. Bact. pyocyaneum.

Wachsthum auf Agar 15 Std. bei 37° C.

a) fein mikroskop. Aussehen, 1000 fache Vergrösserung, Taf. IX, Fig. 23.

Schlanke Stäbchen in ihrer Länge variabel, öfters sieht man peitschenartig gewundene, sehr lange Individuen mit hellen punktförmigen Lücken. Die Lagerung ist manchmal parallel, grösstentheils jedoch gekreuzt und wirr durch einander.

b) grob mikroskop. Aussehen, 250 fache Vergrösserung, Taf. IX, Fig. 24.

Es fällt auf, dass das Centrum excentrisch gelagert ist, es besitzt eine fast kreisförmige Gestalt und ist peripher strahlenartig aufgelockert. Die Randzone contrastirt schattenhaft gegen die compacte Masse des Centrums, in ihr sind die wirr gelagerten Bacillen leicht wahrnehmbar. Die Colonie weist keine continuirlichen Linien in ihrer Umgrenzung auf, die mehr oder weniger wellig verläuft.

Proteus. Wachsthum auf Agar 8 Std. bei 37° C.

a) fein mikroskop. Aussehen, 1000 fache Vergrösserung, Taf. X, Fig. 25.

Ziemlich lange, dicke Bacillen, mit meist abgerundeten, hier und da auch gerade abgekantete Enden. Sie sind parallel zu einander angeordnet und die einzelnen Gruppen verlaufen grösstentheils nach einer Richtung. Der helle Saum um die Bacillen wird durch die zahlreichen langen Geisseln bedingt.

b) grob mikroskop. Aussehen, 250 fache Vergrösserung, Taf. X, Fig. 26.

Von der centralen compacten Masse des Centrums erstreckt sich ein plumpes Netzwerk in die Randzone, theils als einheitliches Geflecht, theils als einzelne losgelöste dicke und kurze Schnüre, stets aber doch massige und gedrängte Anhäufung von der viel helleren Umgebung scharf contrastirt. In der Randzone sind die Bacillen in ihrer parallelen Lagerung sehr deutlich erkennbar. Diese Zone besitzt scharfe, glatte Ränder, die mehr oder weniger gewellt erscheinen und auffällig verdickt sind. Dass diese Verdickung der Umgrenzung nicht im Sinne einer Wachsthumsgrenze und der daraus resultirenden Involutionsformen aufgefasst werden kann, spricht wohl der Umstand, dass auch einzelne Lacunen, die innerhalb der Randzone sichtbar sind, ebenfalls derartige verdickte Ränder aufweisen. Vielleicht aber lässt sich dieser Befund durch die Annahme erklären, dass die Vermehrung der Bakterien in den centralen Partieen und ihre Verdrängung nach den abhängigen Theilen viel schneller vor sich geht, als die Ausbreitung der gesammten Colonie.

Die Verdickung der Ränder werden demnach gleichsam eine Anhäufung gedrängt an einander gelagerter Individuen darstellen.

XIV. Bacillus anthracis.

Wachsthum auf Gelatine 24 Std.

a) fein mikroskop. Aussehen, 1000 fache Vergrösserung, Taf. X, Fig. 27.

Dicke, mittellange, an den Enden leicht abgerundete, oder ziemlich gerade abgekantete in kurzen und in längeren Verbänden an einander gereihte Stäbchen. Die gegenseitige Lagerung ist meist parallel, hier und da auch unregelmässig gekreuzt. Die Spore ist meist polär, nur selten mehr mittelständig gelegen. Eine Auftreibung des Bacillenleibes durch die Spore ist nur selten zu constatiren.

b) grob mikroskop. Aussehen, 250 fache Vergrösserung, Taf. X, Fig. 28.

Das compacte, dunkle Centrum, von dem ein dicker, plumper Fortsatz in die Randzone sich erstreckt, ist von dieser nicht scharfrandig abgegrenzt, jedoch trotzdem gut erkennbar. Es bestehen zahlreiche, abgesprengte, verzweigte Nebenkerne. Die Gestalt des Centrums ist äusserst unregelmässig und polymorph. In der Randzone bilden die Bacillen ein netzförmiges Geflecht, das nach aussen durch einen verdickten Rand abgesetzt ist.

Bacillus oedematis maligni.[1]

Wachsthum anaërob in Hoch-Agar 24 Std. bei 37° C.

Fein mikroskop. Aussehen, 1000 fache Vergrösserung, Taf. X, Fig. 29.

---

[1] Votteler giebt in seiner werthvollen und mit schönen Photogrammen versehenen Arbeit: „Ueber die Differentialdiagnose der pathogenen Anaëroben durch die

Lange, dicke, gerade, an den Enden leicht abgerundete Bacillen, die theilweise in Ketten verbunden angeordnet sind. Häufig sieht man auch mehr oder weniger gewundene Stäbchen. Keine regelmässige Anordnung. Der helle Saum um die Bacillen wird durch die Geisseln bedingt.

Bacillus tetani.[1]

Wachsthum anaërob in Hoch-Agar 24 Std. bei 37° C.

Fein mikroskop. Aussehen, 1000fache Vergrösserung, Taf. X, Fig. 30.

Ziemlich lange, dicke Stäbchen mit abgerundeten Enden. Die fast kreisförmige Spore ist polär gelagert und von einem dünneren oder auch dickeren Protoplasmasaum umgeben. Immer bedingt die Spore in ausgebildeten Stadien eine Auftreibung des Bacillenleibes. Nicht selten sieht man Bacillen mit bipolären Sporen, wodurch der Bacillus eine Hantelform gewinnt. Eine charakteristische Disposition ist nicht wahrnehmbar.

XVII. Vibrio cholera.

Wachsthum auf Agar 8 Std. bei 37° C.

a) fein mikroskop. Aussehen, 1000fache Vergrösserung, Taf. X, Fig. 31.

Ziemlich dicke, gekrümmte Stäbchen. Die Krümmung ist bald nur schwach ausgesprochen, bald stark sichelförmig. Die Lagerung ist verschieden, im Allgemeinen unregelmässig. Bei den einzelnen Gruppen jedoch besteht Neigung zur Netzbildung.

b) grob mikroskop. Aussehen, 250fache Vergrösserung, Taf. X, Fig. 32.

Das Centrum ist in ein weitverzweigtes Netzwerk aufgelöst, in dessen Geflecht einzelne grössere Anhäufungen gelagert sind. In älteren Culturen zerfallen häufig die Verbindungsstränge dieses Maschenwerkes und es resultirt eine Colonie mit mehreren isolirten Centren.

XVIII. Corynebact. mallei.

Wachsthum auf Agar 5 Std. bei 37° C.

a) fein mikroskop. Aussehen, 1000fache Vergrösserung, Taf. X, Fig. 33.

Schlanke Stäbchen, die Enden theils zugespitzt, theils rundlich. Kolbenbildungen, die als Involutionsformen aufgefasst werden, sind nicht selten. In dem Bacillenkörper bemerkt man helle punktförmige Stellen,

---

Cultur auf Schrägagar und durch ihre Geisseln" (*Diese Zeitschrift*, Bd. XXVII, S. 491) eine Methode für die Züchtung von anaëroben Bakterien auf Schrägagar an; für meine Zwecke fand ich es jedoch bequemer, die Züchtung in ausgekochtem, erstarrtem Hochagar vorzunehmen, wobei ich nach erfolgtem Wachsthum den Boden des betreffenden Culturröhrchens abbrach, die Agarsäule nach aussen vorschob und sie mit sterilem Messer in Scheiben zerhackte, um von diesen dann in üblicher Weise Klatschpräparate anzufertigen.

einzeln oder mehrfach. Durch diese isolirt färbbaren Antheile gewinnt der Bacillus ein rosenkranzförmiges Aussehen.

Die Lagerung der Bacillen ist meist parallel. Die einzelnen Gruppen gehen netzförmige Verbindungen ein.

b) grob mikroskop. Aussehen, 250 fache Vergrösserung, Taf. X, Fig. 34.

Das Centrum hat eine ovale Gestalt und ist gegen die Randzone etwas aufgelockert.

Die Randzone ist breit, sehr gut sichtbar und löst sich peripher mehrfach in ein ziemlich engmaschiges, mehr oder weniger ausgedehntes Netzgeflecht auf.

Corynebact. diphtheriae.

Wachsthum auf Löffler'schem Blutserum 8 Std. 37° C.

a) fein mikroskop. Aussehen, 1000 fache Vergrösserung, Taf. X, Fig. 36.

Man sieht die kurzen, zuweilen auch schlanken, an einem oder an beiden Enden meist angeschwollen, oft etwas gekrümmten Stäbchen, die häufig in V-Form, hier und da auch in X-Form gelagert sind.

Im Allgemeinen liegen die Bacillen wirr durch einander.

b) grob mikroskop. Aussehen, 250 fache Vergrösserung, Taf. X, Fig. 35.

Man unterscheidet am Centrum selbst eine compacte, dunkle, centrale Scheibe und einen helleren peripheren Hof, der continuirlich die mittlere Masse umgiebt.

Die eigentliche Randzone setzt sich von dem äusseren Centrumring ziemlich gut ab.

Ihre Abgrenzung gegen die Umgebung ist eine continuirliche.

[Aus dem allgem. Krankenhause zu Hamburg-Eppendorf, medicin. Abthlg.]
(Oberarzt: Dr. Rumpel.)

Ueber das fast constante Vorkommen influenzaähnlicher Bacillen im Keuchhusten-Sputum.

Weitere Beiträge zur Aetiologie des Keuchhustens.

Von

Dr. **Georg Jochmann,**
Assistenzarzt der medicin. Universitätsklinik Breslau,
früher Assistenzarzt am allgemeinen Krankenhause Hamburg-Eppendorf.

In einer im Jahre 1901[1] erschienenen Arbeit (1) hatten wir die bis dahin über die Bakteriologie des Keuchhustens vorhandene Litteratur einer kurzen Betrachtung unterzogen und hatten über eine Reihe systematischer eigener Untersuchungen berichtet, als deren Ergebnisse wir folgende Sätze aufstellten:

„Im Keuchhustensputum finden sich in der Mehrzahl der Fälle kleinste influenzaähnliche Bacillen.

Diese morphologisch sich gleichenden Bacillen gehören nicht einer Species an, sondern es giebt drei verschiedene Arten, die sich biologisch bezw. durch ihr Verhalten der Gramfärbung gegenüber unterscheiden.

Daraus erklären sich die auseinandergehenden Ansichten der Untersucher über die biologischen Eigenschaften des im Ausstrichpräparat gesehenen Stäbchens.

Wir halten den von Czaplewski und Hensel angegebenen Bacillus nicht für den Erreger des Keuchhustens, weil wir denselben nur in vier Fällen im Sputum gesehen haben und weil von diesen Untersuchern methodische Aussaaten auf Blutagar unterlassen worden sind.

---

[1] *Diese Zeitschrift.* Bd. XXXVI.

Wir haben in 18 Fällen, darunter bei drei Sectionen ein influenzaähnliches Stäbchen isolirt, welches im Gegensatz zu allen ähnlichen von den Autoren angegebenen Bacillen ausschliesslich auf hämoglobinhaltigen Nährböden gedeiht, und das wir als **Bacillus pertussis Eppendorf** bezeichnen."

Seitdem sind eine Anzahl Arbeiten erschienen, die über denselben Gegenstand sich verbreiten und denen wir eine kurze Besprechung widmen müssen, bevor wir über die Resultate unserer weiter fortgesetzten Beobachtungen berichten.

Rahner (2) berichtet über eine Keuchhustenepidemie im Untermünsterthal (Amt Staufen bei Freiburg), bei welcher die Einschleppung durch einen aus Freiburg i. B. stammenden Fall erwiesen war, wodurch auf's Neue die Annahme eine Stütze erhält, dass wir im Keuchhusten eine contagiöse Infectionskrankheit zu erblicken haben, wenn anders überhaupt diese Annahme noch einer Stütze bedarf. Aus einem Vergleich verschiedener Statistiken kommt er zu dem Schluss, dass die Jahreszeiten an sich keinen bestimmten Einfluss auf die Pertussis-Epidemieen erkennen lassen. Bezüglich der Aetiologie des Keuchhustens spricht sich Rahner dahin aus, dass er das Polbacterium von Czaplewski und Hensel nicht für den specifischen Erreger halte, da er ihn unter 30 Fällen nur ein Mal gefunden hat. Er hält den Czaplewski'schen Bacillus für einen Pseudodiphtheriebacillus und nimmt im Uebrigen an, dass der eigentliche Erreger der Tussis convulsiva noch unbekannt sei. Rahner erwähnt nichts von Aussaaten des Sputums auf hämoglobinhaltige Nährböden. Es ist also sehr erklärlich, dass die influenzaähnlichen Stäbchen, die wir als Bacillus pertussis Eppendorf beschrieben, bei seinen Culturversuchen nicht zur Beobachtung kommen konnten.

Weill et Péhn (3) schliessen sich, ohne eigene Untersuchungen gemacht zu haben, der Ansicht Rahner's an, wonach man das specifisch pathogene Agens des Keuchhustens noch nicht kenne, vor allem deshalb, weil die Meinungen der Autoren über die biologischen Eigenschaften der vielfach im Sputumausstrichpräparat gesehenen Kurzstäbchen sich widersprechen. Den Grund für die Verschiedenheit der Angaben über die Aetiologie des Keuchhustens sehen die Verfasser darin, dass alle Untersuchungen zumeist den Auswurf im Stadium convulsivum untersucht haben und dieses Stadium ist nach Ansicht der Verfasser nicht mehr ansteckend. Als Beweis für die Richtigkeit dieser Anschauung führen sie ihre im Hospital zu Lyon gemachte Beobachtung an, dass niemals Kinder, die an irgend welchen anderen Krankheiten litten, aber mit Keuchhustenkindern zusammenlagen, an Tussis convulsiva erkrankten. Verff. wählten sich als Probe auf das Exempel 93 Kinder aus, die nicht an Keuchhusten

litten und brachten sie mit 15 Keuchhustenkindern im Stadium convulsivum zusammen. Kein einziges der 93 Kinder soll Keuchhusten bekommen haben.

Verfasser schlagen deshalb vor, zwecks Auffindung des specifischen Infectionskeimes im Stadium catarrhale Untersuchungen vorzunehmen und sich zu diesem Zwecke an Schwestern und Brüder der im Stadium convulsivum befindlichen Keuchhustenkinder zu wenden.

Entsprechend ihrer Anschauung über die Zeit der Uebertragungsfähigkeit des Keuchhustens halten die Verfasser eine Isolirung des Kindes vom Eintritt des Stadium convulsivum an nicht mehr für nothwendig, ebensowenig eine Desinfection der Kinder und ihrer Umgebung.

So lange eine Bestätigung dieser sehr erstaunlich klingenden Angaben der französischen Forscher nicht erfolgt ist, dürfte es sich wohl empfehlen, an der bisher üblichen Ansicht über die Contagiosität des Keuchhustens festzuhalten.

Aus jüngster Zeit stammt eine Arbeit von Leuriaux (4), der einen neuen, von ihm gezüchteten Bacillus als Keuchhustenerreger beschreibt. Er gewinnt ihn auf folgende Weise. Er nimmt zunächst eine Waschung des Sputums in sterilem Wasser vor, verreibt es dann in Bouillon und legt Verdünnungsplatten an mit flüssig gemachtem Agar. Er isolirt so ein plumpes Kurzstäbchen, fast ebenso dick als lang, von ovoïder Form, mit abgerundeten Enden. Dasselbe ist beweglich, färbt sich nach Gram, ist aërob. Es wächst auf Gelatine, die es nicht verflüssigt, sehr langsam, besser auf anderen Nährböden bei 37°. Auf Agar bildet es runde, mehr oder weniger transparente, leicht glänzende Colonieen, auf Kartoffeln einen dicken, schleimigen Belag; auf Bouillon verursacht es Trübung und Häutchenbildung. Auf Serum wächst es in längerer und schlankerer Form als auf Agar.

Impft Verfasser $^1/_2$ ccm Bouilloncultur seines Bacillus unter die Haut eines Kaninchenohres, so erzielt er nach einigen Stunden Oedem, Röthung, Schwellung. 48 Stunden nach der Impfung bildet sich ein umfangreicher Abscess mit gelbem dicken Eiter. Demnach wäre also dieser Keuchhustenbacillus auch ein Eitererreger.

Wenn man die angegebene pyogene Eigenschaft unberücksichtigt lässt, so ist der Beschreibung nach der von Leuriaux als Keuchhustenerreger aufgefasste Bacillus einer von den gewöhnlichsten Sputumbewohnern; wir haben denselben nicht nur im Keuchhustenauswurf, sondern in dem Sputum der verschiedensten Kranken wiederholt gefunden.

Leuriaux behauptet, bei der von ihm geübten Methode der Sputumaussaat ein vollständiges Bild der Flora des Keuchhustenauswurfs zu be-

kommen. Er irrt sich darin insofern, als die influenzaähnlichen Stäbchen, die sich regelmässig darin finden und die wir Bacillus pertussis Eppendorf nannten, nur auf hämoglobinhaltigen Nährböden gedeihen.

Ausserdem haben sich nach dem Erscheinen unserer Arbeit noch zur Aetiologie des Keuchhustens geäussert Spengler (5) im Jahre 1900 und Vincenzi (6) im Jahre 1902.

Beide versuchten, den von uns beschriebenen Bacillus pertussis Eppendorf zu identificiren mit früher von ihnen beschriebenen Kurzstäbchen. Wir haben seiner Zeit auf beide Publicationen erwidert und nachgewiesen, dass der Vincenzi'sche Coccobacillus in seinen biologischen Eigenschaften vollkommen abweicht vom Bacillus pertussis Eppendorf, während der Spengler'sche Bacillus (P. B.) morphologisch von dem unsrigen differirt und in seinen biologischen Eigenschaften nicht genügend charakterisirt ist, um mit dem unsrigen verglichen werden zu können. Wir kommen jedoch auf beide Publicationen weiter unten noch einmal zurück.

Um eine klarere Uebersicht über die Forschungsergebnisse der letzten Jahre bezüglich der Bakteriologie des Keuchhustensputums zu gewinnen, lohnt es sich vielleicht, einmal an der Hand eines bestimmten Schemas die wichtigsten Arbeiten zu recapituliren.

Afanassiew 1887 (7).

Sputumausstrich: Kleine schlanke Kurzstäbchen von 0·6 bis 2·2 μ Länge, theils einzeln, theils zu zweien liegend, theils in Ketten oder in kleinen Haufen, die nur bei sehr starker Vergrösserung sichtbar sind.

Reincultur: Ziemlich plumpe Stäbchen von coliähnlichem Wachsthum, lebhaft beweglich.

Wachsthum auf hämoglobinhaltigen Nährböden: 0

Wachsthum auf hämoglobinfreien Nährböden:

Auf Agar: Grauweisser oberflächlicher Belag.

Gelatine: Nicht verflüssigend.

Kartoffel: Anfangs gelber, später brauner Rasen.

Resistenz: Endogene Sporenbildung.

Ritter 1892 (8).

Sputumausstrich: Kleine, nur mit Hülfe der stärksten Vergrösserung als Diplokokken erkennbare Gebilde. Bei Anwendung des Gram'schen Verfahrens und überhaupt bei grösserer Hitzewirkung schrumpfen sie zusammen. In allen möglichen Anordnungen als kleine Häufchen, in geraden oder gewundenen Ketten, stets gepaart.

Reincultur: Ganz ebenso verhalten sich die Diplokokken, wenn man sie den Originalcolonieen in frischen Reinculturen entnimmt. Von je länger stehenden Culturen die Präparate gewonnen sind, desto deutlicher gehen sie gewisse Formveränderungen ein. Wir sehen dann die einzelnen Paare aus

einander rücken, anschwellen und schliesslich echte Semmelformen bilden, ein Zeichen, dass hier Theilungsprocesse vor sich gehen.

Hämoglobinhaltige Nährböden: Nicht erwähnt.

Hämoglobinfreie Nährböden:

Auf gewöhnlichem Agar: Sehr feine, völlig circumscripte und isolirte opalescirende mattgraue, schon dem Aussehen nach sehr fest cohärente Körperchen. Schliesslich zusammenhängende Decke nach einigen Tagen.

Auf Bouillon: Kein Wachsthum.

Auf Gelatine: " "

Auf Kartoffel: " "

Temperaturansprüche zwischen 36° und 38°. Unter 30° kein Wachsthum.

Der Ritter'sche Diplococcus tuss. convuls. 1899 (beschrieben nach Buttermilch) (9).

Sputumausstrich: Der einzelne Coccus hat keine ganz runde Gestalt. Man sieht die Keime auch einzeln.

Reincultur: Nach Gram entfärbt. Bei mittlerer Vergrösserung ist Niemand im Zweifel, eine Kugelgestalt vor sich zu haben, bei stärkster Vergrösserung dagegen bekommt der Coccus eine etwas ausgezogene Form.

Hämoglobinhaltige Nährböden: Nicht erwähnt.

Hämoglobinfreie Nährböden:

Auf Agar: Nach 20 bis 24 Stunden bemerkt man die einzelnen Colonieen als sehr kleine transparente rundliche, niemals mit einem anderen confluirende Knöpfchen, ziemlich fest zusammenhängend und schwer aus einander zu reissen.

Auf Bouillon: Nach 20 bis 24 Stunden allgemeine Trübung des Nährbodens, und nach längerem Stehen ein Niederschlag am Boden des Reagensglases.

Auf Gelatine: Kein Wachsthum.

Von Buttermilch mit dem Vincenzi'schen Coccobacillus identificirt.

C Spengler 1897 (10).

Sputumausstrich: Etwas dicker und länger als der Influenzabacillus. Sie liegen meist zu zweien, dicht an einander gekettet, haben eiförmig zugespitzte Enden und bilden lange Scheinfäden. Eine charakteristische Lagerung beobachten sie nicht. Zuweilen ist das Protoplasma von Zellen ganz von ihnen erfüllt.

Reincultur: Auch in der Cultur erscheinen die Bacillen zu zweien an einander gekettet. Vielfach ergänzt sich die Kette weiter, eine lange Stäbchenkette bildend. Zwischen dieser, mit distincter Abgrenzung der Einzelindividuen und den zu voller Entwickelung gelangten massiv gefärbten Scheinfäden bestehen alle Uebergänge. In der Cultur gehört die Entwickelung von Scheinfäden massiver Colorirung zur Regel und Kettenbildung wird häufig beobachtet. Die Pertussisbacillen sind unzweifelhaft länger und dicker als die Influenzabacillen.

Hämoglobinhaltige Nährböden:

Auf Blutagar thautropfenartig, klarer als die Colonieen der Influenza und deshalb noch schwerer zu sehen als diese.

Hämoglobinfreie Nährböden: Uebertragungsversuche nicht erwähnt.

Empfindlich gegen Eintrocknen.

Czaplewski und Hensel 1897 (11, 12).

Sputumausstrich: Vorherrschend ist ein kleines kurzes Polbacterium, in schweren Fällen äusserst reichlich, in leichten und in den Anfangsstadien spärlich. Sie liegen theils regellos zerstreut, einzeln oder in kleinen Haufen, seltner nesterweise oder in grösseren Anhäufungen, welche an die bekannte Fischschwarmanordnung der Choleravibrionen erinnern. Die Bakterien liegen meist frei, viel seltener in Zellen eingeschlossen. In gut gewaschenem Sputum erscheinen die Bakterien häufig in Reincultur.

Reincultur: Sehr kleines Kurzstäbchen mit eiförmig abgerundeten Enden, die kleinsten Formen wie Kokken. Bei vorsichtiger Färbung Polfärbung. Aehnlich den Influenzabacillen, etwas grösser. In Culturen, seltener auch im Sputum kommen noch längere Formen vor.

Mitunter liegen mehrere Individuen kettenartig hinter einander. Durch seine morphologische Vielgestaltigkeit (auch abnorme Involutionsformen kommen zur Beobachtung) erinnert das Bacterium an den Pestbacillus, der aber viel grösser ist. Nach Gram meist entfärbt. Unbeweglich.

Hämoglobinhaltige Nährböden: Nicht erwähnt.

Hämoglobinfreie Nährböden:

Auf Löffler-Serum: Weisslicher bis graugelblicher Belag.

Auf Agar: Sehr kleine, meist confluirende transparente Colonieen.

Auf Bouillon: Kaum Trübung. Am Boden ein scharf abgesetztes linsenartiges Sediment.

Auf Gelatine: Nicht verflüssigt.

Auf Kartoffeln: Kein Wachsthum.

Temperaturansprüche: Bei 37° schnelleres und üppigeres Wachsthum als bei 23°.

Koplik 1897 (13).

Sputumausstrich: Nicht nur in Epithelzellen, sondern auch frei in den Maschen von Schleimfäden. Sie sind sehr zart und kurz und färben sich gleichmässig. Sie kommen meist in Zooglöen vor.

Reincultur: Beweglich. Auffallend zarter, kurzer Bacillus. Fein punktirtes Aussehen, erinnert dadurch an Diphtheriebacillen. Aeltere Culturen zeigen eigenthümliche keulenförmige Fäden ähnlich den Diphtheriebacillen.

Hämoglobinhaltige Nährböden: Nicht erwähnt.

Hämoglobinfreie Nährböden:

Auf Hydrocelen-Nährboden: Fein punktirte Schicht von perlweisser Farbe.

Auf Agar: Opake perlweisse Schicht.

Auf Gelatine: Colonieen mit unregelmässigem Rand, bei reflectirtem Licht weisslich.

Auf Peptonbouillon: Nach 24 Stunden Niederschlag auf dem Boden des Reagensglases. Nach einer Woche Häutchenbildung auf der Oberfläche der Bouillon.

Keine Sporenbildung.

Von Koplik identificirt mit dem Afanasiew'schen Bacillus.

Zusch 1898 (14).

Sputumausstrich: Kleine ovaläre Kurzstäbchen, ähnlich den Influenzabacillen, jedoch meist etwas grösser und dicker als diese, zwei bis drei Mal so lang als breit, zuweilen auch länger. Niemals echte Scheinfädenbildung. Mitunter Eindruck von Diplokokken, da die Mitte bei schwacher Vergrösserung sich schlecht färbt.

Reincultur: Nach Gram meist entfärbt, bei starker Jodcaliumlösung nicht entfärbt.

Hämoglobinhaltige Nährböden: Kein besseres Wachsthum als auf Glycerinagar.

Hämoglobinfreie Nährböden:

Auf Anasarkaflüssigkeit-Glycerinagar: Tröpfchenartige Colonieen grau bei auffallendem Licht, blassbläulich bei durchfallendem Licht.

Auf Agar: Ausreichendes Wachsthum, aber weniger lebhaft als auf Anasarkaflüssigkeit.

Gelatine nicht verflüssigt.

Auf Bouillon: Nach 24 Stunden klar. Am Boden ein krümeliges Sediment, keine Häutchenbildung.

Auf Kartoffel: Kein Wachsthum.

Milch: Nicht coagulirt.

Temperaturansprüche: 37°, weniger gut bei Zimmertemperatur.

Vincenzi 1898 (15).

Sputumausstrich: Sehr grosse Anzahl ganz kleiner Bakterien von ovalärer Form, fast in Reincultur.

Reincultur: Kleines Kurzstäbchen, manchmal kettenartig angeordnet. Unbeweglich, sehr klein, so wie jenes der Influenza. Nach Gram entfärbt.

Hämoglobinhaltige Nährböden: Nicht erwähnt.

Hämoglobinfreie Nährböden:

Auf Agar: Kleine, wie Luftbläschen aussehende Colonieen, von unregelmässigem Detritus begrenzt. Jede Colonie hat in der Mitte einen lichtbrechenden Punkt.

Auf Bouillon: Bei 37° nach 24 Stunden eine leichte diffuse Trübung. Nach 2 Tagen linsenartiges Sediment, Reaction wird sauer. Nach 3 Tagen hört jedes Wachsthum auf.

Auf Gelatine: Kein Wachsthum.

Milch: Wird zur Gerinnung gebracht.

Lebensfähigkeit sehr kurz.

Elmassian 1899 (16).

Reincultur und im Sputumausstrich: Ein sehr kleiner morphologisch dem Influenzabacillus zum Verwechseln ähnlicher Bacillus.

Auf hämoglobinhaltigen Nährböden: Farblose, scharf abgerundete Colonieen, transparent, nicht grösser als $^1/_4$ mm.

Auf hämoglobinfreien Nährböden: Nur gedeihend, wenn menschlich-seröse Flüssigkeit, Ascites oder dergl. auf dem Nährboden vorhanden.

Luzzatto 1900 (17).

Sputumausstrich: Zwei Bakterienarten: 1. sehr kleine plumpe Stäbchen, welche im Sputum und in der Reincultur die Gram'sche Färbung behalten und die als Diplococcus lanceolatus anzusprechen waren; 2. ein sehr dünner schlanker Bacillus, welcher mit dem Influenzabacillus eine grosse Aehnlichkeit hat. Nach Gram entfärbt. Er erscheint zerstreut oder in kleinen Haufen.

Reincultur des letzteren: Differenzirt sich von dem Influenzabacillus durch die oberflächliche Granulirung der Colonieen und durch sein Wachsthum auf menschlich-serösen Flüssigkeiten, während der Pfeiffer'sche Influenzabacillus nur bei Anwesenheit von Hämoglobin zu züchten ist.

Hämoglobinhaltige Nährböden: Am besten auf mit menschlichem Blut bestrichenem Agar.

Hämoglobinfreie Nährböden: Er wächst auch auf mit seröser Flüssigkeit bestrichenem Agar.

Arnheim 1900 (18).

Sputumausstrich: Bei einer Vergrösserung von 1:1000 grosse Anzahl von kleinen, mitunter auch in kurzen Ketten liegenden Stäbchen, die scheinbar wie getheilt aussehen, weil der Farbstoff nur die Pole färbt. Sie liegen meist ausserhalb der Zellen, aber gegen Schluss des Keuchhustens auch zahlreiche intracellulär. Nach Gram partiell gefärbt, partiell entfärbt.

Reincultur: Die Individuen der ersten Generation zeigen noch den ausgesprochenen Typus. Später viel Involutionsformen. Kolbige Verdickungen der Enden nach Art der Diphtheriebacillen.

Auf Blutserumplatte: Sehr kleine, 1 bis 2 mm grosse, wasserklare runde Colonieen wie Tautropfen.

Auf Agar: Wachsthum.

Auf Gelatine: Wachsthum.

Bouillon: wird getrübt, Reaction wird sauer.

Jochmann und Krause 1901 (1).

Sputumausstrich: In grosser Ueberzahl vorhanden, in Haufen, Nestern, und Zügen liegende, mitunter in Zellen eingeschlossene, kleinste ovoïde Kurzstäbchen von der Grösse des Influenzabacillus. Dieselben gaben bei schwacher Carbolfuchsinfärbung, besser noch bei Methylenblaufärbung deutliche Polfärbung und machten deshalb hier und da den Eindruck von kleinsten Diplokokken. Bei der Gramfärbung entfärbt.

Reincultur: Ovoïd, von der Grösse des Influenzabacillus, plump, mitunter von etwas wechselnder Grösse, oft zu zwei liegend, oft auch in Haufen angeordnet. Man beobachtet hier und da einmal im Präparat einen kurzen Scheinfaden.

Hämoglobinhaltige Nährböden:

Auf einer mit sterilem menschlichen Placentablut bestrichenen Glycerinagarplatte, gedeiht er gut in der Gestalt tröpfchenähnlicher Colonieen, welche bei durchscheinendem Licht stark Licht brechen, bei auffallendem Licht zart bläulich grau aussehen. Bei schwacher Vergrösserung zeigt sich ein glatter Rand der Colonieen, die nach 24 bis 48 Stunden so gut wie structurlos sind.

Hämoglobinfreie Nährböden: Kein Wachsthum.

Resistenz sehr gering.

Vergleichen wir diese hier zusammengestellten Untersuchungsresultate der verschiedenen Autoren, so fällt bei aller Verschiedenheit in der Beschreibung der biologischen Eigenschaften der aufgeführten Bakterien doch vor Allem eins auf: das ist die überraschende Uebereinstimmung in der Beschreibung des im Sputumausstrich-Deckglaspräparat gesehenen Stäbchens.

Sehr kleine ovaläre influenzabacillenähnliche Stäbchen, theils einzeln, oft auch zu zwei liegend, mitunter in Zellen eingeschlossen, bei schwarzer Färbung manchmal als Diplokokken imponirend, da dann die Mitte ungefärbt bleibt, sehr reichlich im Sputum vertheilt, diese Beschreibung passt auf die im Sputumausstrich gesehenen Stäbchen von Czaplewski, Spengler, Koplik, Zusch, Vincenzi, Luzzatto, Arnheim und Jochmann und Krause.

Es ist sehr wahrscheinlich, dass auch die von Ritter 1892 im Sputumausstrich beschriebenen und später auch von seinem Assistenten Buttermilch gesehenen Diplokokken nichts anderes sind als die eben aufgeführten Gebilde, die auch die anderen Forscher gesehen haben; denn da oftmals die Mitte ungefärbt bleibt, so erwecken sie in der That oft den Eindruck von Diplokokken.

Es wäre ja auch sehr verwunderlich, wenn bei dem massenhaften Auftreten ovalärer influenzaähnlicher Stäbchen in dem von Mundspeichel durch Waschen befreiten Keuchhustensputum die Untersucher nicht darauf aufmerksam geworden wären.

Differirende Angaben in der Beschreibung des Ausstrichpräparates bestehen bei den Autoren bezüglich der Gramfärbung und der Scheinfädenbildung.

Nachdem wir nachgewiesen haben, dass durch die Culturmethode drei verschiedenartige influenzaähnliche Stäbchen im Pertussisauswurf gefunden werden können, die sich im directen Ausstrichpräparat zum Verwechseln gleichen, sich aber durch ihr Verhalten gegenüber der Gramfärbung bezw. ihrer biologischen Eigenschaften unterscheiden, hat die Differenz in den Angaben der Autoren nichts Befremdliches mehr. Die Differenzen bezüglich der Gramfärbung des im directen Ausstrichpräparate

des Sputums gesehenen Stäbchens sind meines Erachtens dadurch genügend erklärt.

Lange Scheinfädenbildung sollen die ovalären Kurzstäbchen im Sputumausstrich zeigen, nach Spengler, während Zusch niemals echte Scheinfädenbildung beobachtet und Jochmann und Krause nur selten Scheinfädenbildung sahen.

Diese Differenz in der Beschreibung des Sputum-Ausstrichpräparates erklärt sich auch sehr ungezwungen dadurch, dass eben verschiedenartige influenzaähnliche Stäbchen im Auswurf vorkommen.

Da eine Anzahl morphologisch zum Verwechseln ähnlicher Bacillen im Keuchhustensputum vorkommen, die in ihren biologischen Eigenschaften völlig von einander differiren, so war es erklärlich, dass die Angaben der Forscher ganz auffällig aus einander gingen, wenn es darauf ankam, das so häufig im Sputumausstrich gesehene ovaläre Kurzstäbchen nun auch biologisch zu charakterisiren.

Ein Versuch, die divergenten Angaben über das biologische Verhalten des von verschiedenen Forschern im Ausstrichpräparate gesehenen Kurzstäbchens unter einen Hut zu bringen, hat deshalb wenig Zweck, und es ist ein vergebliches Bemühen, wenn z. B. Ritter seine Angaben von 1892 im Jahre 1899 so zu modificiren unternimmt, dass man den ehemaligen kleinen, bei der Gramfärbung zusammenschrumpfenden Diplococcus, der in fest cohärenten Colonieen auf Agar wächst, nicht auf Bouillon gedeiht und nicht auf Gelatine, auch nicht unter 30°, nun plötzlich in dem Czaplewski'schen Polbacterium wieder erkennen soll, das in absolut nicht cohärenten transparenten Thautropfencolonieen auf Agar gedeiht, auch auf Bouillon und Gelatine wächst und selbst bei 23° sich noch weiter entwickelt.

Es sind eben biologisch völlig von einander differente Mikroorganismen.

Noch näher auf einen Vergleich der von den verschiedenen Autoren beschriebenen Stäbchen einzugehen ist unnöthig. Es lag uns daran, festzustellen, dass im Ausstrichpräparat ziemlich constant von allen Forschern ein ovales Kurzstäbchen von der Form und Grösse des Influenzabacillus beschrieben wird, während die Angaben über die biologischen Eigenschaften desselben völlig differiren.

Eine Reihe systematisch durchgeführter Untersuchungen im Hamburg-Eppendorfer Krankenhause ergab: Dasjenige influenzaähnliche Kurzstäbchen, das am häufigsten im Keuchhustensputum culturell nachgewiesen werden kann und das in der Reincultur völlig dem im Sputumausstrich gesehenen Stäbchen entspricht, ist ein auf hämoglobinhaltige Nährböden angewiesener Bacillus, der morphologisch und biologisch dem Influenzabacillus zum Verwechseln gleicht. Wir nannten es im Gegensatz zu den so verschieden

benannten Bakterien anderer Untersucher „den in Eppendorf bei Keuchhusten vorherrschenden Bacillus", „Bacillus pertussis Eppendorf".

Vincenzi (6) machte den Versuch, seinen Coccobacillus mit dem von uns beschriebenen Stäbchen zu identificiren. Ueber die Thatsache, dass der Bacillus pertussis Eppendorf nur auf hämoglobinhaltigen Nährböden weiter gezüchtet werden kann, während sein Coccobacillus auf gewöhnlichem Agar gedeiht, ferner auf Bouillon, die er trübt, und auf Milch, die er zur Gerinnung bringt, setzt sich Vincenzi folgendermaassen hinweg: Er betont bei seiner Beweisführung besonders den Umstand, dass wir das Keuchhustensputum vor der Aussaat in sterilem Wasser auswaschen, während er den Auswurf direct ungewaschen zur Aussaat bringt. Er hebt besonders die Wichtigkeit der ersten angewandten Nährsubstanz und ihren Einfluss auf das biologische Verhalten der Bacillen hervor und meint, aus der eben erwähnten Differenz in der Methodik der Culturverfahren erkläre sich der Unterschied zwischen seinem Coccobacillus und unserem Bacillus pertussis Eppendorf.

Nun beweist er aber an einer anderen Stelle, dass alle von ihm untersuchten Keuchhustensputa, die er auf gewöhnlichen Agar aussäte, Blut enthalten haben. Die so erzielten Colonieen sind also auf einem hämoglobinhaltigen Medium gewachsen und befinden sich daher bezüglich der ersten angewandten Nährsubstanz genau in derselben Lage wie die Colonieen des Bacillus pertussis, die wir auf Blutagar nach vorherigem Auswaschen des Sputums erzielten. Wenn nun die Colonieen des Eppendorfer Bacillus sich niemals auf hämoglobinfreien Nährböden weiter züchten liessen und der Vincenzi'sche Coccobacillus bei dem Versuche der Fortzüchtung stets auf gewöhnlichem Agar, Milch und Bouillon gedieh, so kann doch wohl von einer Identität der beiden keine Rede sein.[1]

Der einzige Bacillus, der in der Beschreibung der Reincultur und auch biologisch eine grosse Aehnlichkeit mit unserem Bacillus pertussis Eppendorf hat, ist der von Spengler seiner Zeit beschriebene P. B. (Pertussis-Bacillus). Auch Spengler hat versucht, eine Identität seines Bacteriums mit dem von uns beschriebenen herbeizuführen. Wir haben jedoch bereits darauf erwidert (20), dass die Beschreibung der Reincultur seines Kurzstäbchens nicht mit der unseres Mikroorganismus übereinstimmt. Spengler schreibt: In der Cultur gehört die Entwickelung der Scheinfäden massiver Colorirung zur Regel und Kettenbildung wird häufig beobachtet. Die P. B. sind unzweifelhaft länger und dicker als die I. B. (Influenza-Bacillen). Im Gegensatz dazu besteht bei unserem Bacillus

[1] Vgl. im Uebrigen unsere Erwiderung (19) an Vincenzi. *Centralblatt für Bakteriologie.* 1902. Bd. XXXII. Nr. 1.

pertussis eine nur sehr geringe Neigung zur Scheinfädenbildung; nur ganz selten sieht man hier und da einmal bei dem Ausstrich aus Reincultur einen kurzen Scheinfaden, der höchstens drei bis vier Mal so lang ist als die gewöhnliche Länge des Bacillus pertussis Eppendorf. Ausserdem beschrieben wir ihn stets als von der Grösse des Influenzaerregers. Die biologischen Eigenschaften des Spengler'schen P. B. hielten wir deshalb nicht für genügend charakterisirt, weil in Spengler's Originalmittheilung nirgends Versuche erwähnt sind, die auf Blutagar gezüchteten Stäbchen weiter auf hämoglobinfreie Nährböden zu übertragen. Nachdem wir nachgewiesen hatten, dass eine Anzahl biologisch völlig verschiedener influenzaähnlicher Stäbchen im Keuchhustensputum vorkommen, war es für eine Identificirung nothwendig zu verlangen, dass solche Uebertragungsversuche auf hämoglobinfreie Nährböden ausdrücklich bei der Beschreibung erwähnt werden, denn die Möglichkeit ist natürlich denkbar, dass auf der Blutagarplatte, auf welcher das Keuchhustensputum ausgestrichen ist, sowohl Colonieen von solchen influenzaähnlichen Stäbchen wachsen, die auch auf hämoglobinfreien Nährböden gedeihen, als auch Colonieen vom Bacillus pertussis Eppendorf, die zwar äusserlich Anfangs gleich aussehen, aber eben ausschliesslich auf hämoglobinhaltigen Nährböden wachsen. Die im Gegensatz zu unserem Bacillus pertussis bei dem Spengler'schen P. B. so ausgeprägte Scheinfäden- und Kettenbildung musste in uns natürlicher Weise den Gedanken erwecken, dass Spengler bei der mikroskopischen Untersuchung der auf dem Blutagar gediehenen Thautropfencolonieen nicht immer das gleiche Bacterium vor sich gehabt hat. Das heisst absolut nicht, „Publicationen mystificiren“, wie sich Spengler in seiner temperamentvollen Weise ausdrückt (21), sondern das heisst, auf der Suche nach der Wahrheit alle Möglichkeiten abwägen, um Differentes zu erklären.

Ich habe nun, um an einem grösseren Beobachtungsmateriale festzustellen, wie häufig der von uns gesehene Bacillus pertussis im Keuchhustensputum zu finden ist, die Untersuchungen am Hamburg-Eppendorfer Krankenhause weiter fortgesetzt und bin zu folgenden Ergebnissen gelangt:

Nachdem wir in unserer ersten Untersuchungsreihe 18 Mal unter 30 Fällen den Bacillus pertussis isolirt hatten, untersuchte ich 42 weitere Keuchhustenfälle, die sämmtlich im Stadium convulsivum des Keuchhustens sich befanden und durchschnittlich 10 bis 15 Mal pro die ihre typischen Keuchhustenanfälle bekamen. Ausserdem wurden fünf abgelaufene Fälle untersucht, die etwa nur ein Mal am Tage noch husteten.

Der Untersuchungsgang war derselbe wie der früher von uns beschriebene.

Das Sputum wurde in sechs sterilen, mit sterilem Wasser gefüllten

Petrischalen ausgewaschen und dann kleinste Flöckchen auf Blutagar und gleichzeitig auf hämoglobinfreien Glycerinagar übertragen. Als Blutagar wurden Glycerinagarplatten, bestrichen mit sterilem menschlichen Placentablut, verwendet.

Das Auswaschen des Sputums ist unbedingt erforderlich. Ich betone das im Gegensatz zu Spengler und Vincenzi. Die üppig wuchernde Flora von Mundbakterien überwuchert im ungewaschenen Sputum sehr häufig die Thautröpfchencolonieen des Bacillus pertussis.

In den mit Carbolfuchsin 1:10 oder mit Methylenblau gefärbten Ausstrichpräparaten des Sputums sah ich stets in grosser Menge, mitunter vermischt mit Kettenkokken, Lanceolatusformen und Sarcinen, mitunter beinah in Reincultur sehr kleine ovoïde Kurzstäbchen von der Form und Grösse des Influenzabacillus, die in Haufen, Nestern und Zügen, häufig auch zu zweien liegen. Sie liegen oft frei, oft auch in Zellen eingeschlossen. Bei schwacher Färbung bleibt die Mitte mitunter ungefärbt und erweckt dadurch den Eindruck, als handele es sich um Diplokokken.

In allen 42 Fällen aus dem Stadium convulsivum gelang es mir bei dieser Untersuchungsreihe jedes Mal, unseren Bacillus pertussis zu isoliren. Bei den fast abgelaufenen Fällen, die nur noch ein Mal etwa husteten, fand ich denselben nicht.

Auf der Blutagarplatte präsentirten sich seine Colonieen als tautropfenähnliche, von Influenzacolonieen nicht zu unterscheidende, krystallhelle Colonieen, die bei durchfallendem Licht stark Licht brechen und bei auffallendem Licht zart blaugrau aussahen. In den allermeisten Fällen erschienen die Colonieen in ganz enormer Menge auf der mit Sputum beschickten Blutagarplatte.

Unter dem Mikroskop erscheinen die Colonieen nach 24 bis 28 Stunden structurlos bei schwacher Vergrösserung; ältere Colonieen zeigen in der Mitte eine feine Körnelung.

Nach gelungener Reinzüchtung wurde nun jedes Mal wieder der Versuch gemacht, den Bacillus pertussis auch auf hämoglobinfreie Nährböden zu übertragen. Verwendet wurde dazu: gewöhnlicher Glycerinagar, Gelatine, Peptonwasser, Lackmusmolke, Bouillon, Kartoffeln, Hydrocelenflüssigkeit, Löfflerserum, ferner auch mit klarem, menschlichem Blutserum und Ascitesserum bestrichene Agarplatten; die beiden letztgenannten Versuche füge ich hinzu, weil Elmassian einen influenzaähnlichen Bacillus beschrieb, der sich nur dadurch von dem Pfeiffer'schen unterscheiden soll, dass er auf mit menschlichem Serum bestrichenen Agar gedeiht.

Wir haben also bis jetzt im Ganzen den Bacillus pertussis 60 Mal aus Keuchhustensputum isolirt und zwar jedes Mal in Reincultur, die in mindestens einer Generation, meist aber bis zu zehn Generationen

weiter auf Blutagar fortgezüchtet wurden, während Parallelzüchtungsversuche auf hämoglobinfreien Nährböden stets versagten.

Er verhielt sich stets negativ gegen die Gramfärbung und war stets unbeweglich.

Es herrschte immer eine völlige Uebereinstimmung des in Reincultur isolirten Stäbchens mit dem im Sputumausstrichpräparat als häufigster Bewohner desselben gesehenen Kurzstäbchens. Form und Grösse ist die des Influenzabacillus; er liegt häufig zu zweien, fast nie in Ketten und hat nur sehr geringe Neigung zur Scheinfädenbildung; nur kurze Scheinfäden etwa von der drei- bis vierfachen Länge des Bacillus kommen vor. Bei schwacher Färbung besteht eine Andeutung von Polfärbung. Fast stets war eine gewisse Regelmässigkeit in der Form und Grösse der einzelnen Individuen vorhanden. Nur in seltenen Fällen (4 Mal) beobachteten wir eine Abweichung von dieser Regelmässigkeit, indem dünnere und plumpere, kürzere und längere Individuen in der Reincultur mit einander abwechselten. Diese vier Stämme wurden ein Mal aus Sputum und drei Mal aus bronchopneumonischen Lungenherden verstorbener Keuchhustenkinder gezüchtet. Eine Uebertragung dieser vier Stämme auf hämoglobinfreie Nährböden gelang nicht, während wir sie auf Blutagar in mehreren Generationen weiter cultivierten. Nach Pielicke (22), Lindenthal (23), Grassberger (24) kommt eine solche Variabilität auch bei dem Influenzabacillus nicht selten vor, mit dem der Bacillus pertussis eine so weitgehende Aehnlichkeit hat.

Wir sehen also, dass der Bacillus pertussis den Influenzabacillen zum Verwechseln gleicht. Ein deutliches Unterscheidungsmerkmal ist nicht vorhanden und wir wären berechtigt, nach seinen morphologischen und biologischen Eigenschaften den Bacillus pertussis Eppendorf für identisch mit dem Influenzabacillus zu erklären, wenn es nicht sonderlich wäre, dass wir ihn in einer völlig influenzaepidemiefreien Zeit bei Keuchhustenkindern gefunden haben und nicht nur ein oder das andere Mal, sondern in 60 Fällen bei jedem von uns untersuchten Keuchhustenkinde im Stadium convulsivum und nicht etwa nur innerhalb eines bestimmten Zeitabschnittes, z. B. innerhalb eines bestimmten Monats, sondern zu jeder Jahreszeit in einer über 2 Jahre sich hinziehenden Untersuchungsperiode. Man könnte hier eventuell einwenden, dass bei den im Krankenhaus behandelten Kindern vielleicht eine Hausinfection vorliegen könnte, so dass dadurch die gleichartigen Befunde bei so vielen Kindern erklärt werden könnten. Dabei ist jedoch zu bemerken, dass stets sofort nach der Einlieferung des Kindes ins Krankenhaus das ausgehustete Sputum aufgefangen und untersucht wurde, bevor also zu einer derartigen Infection Gelegenheit gegeben worden war.

Eine weitere Aehnlichkeit unseres Bacillus pertussis mit dem Influenzabacillus liegt in der Eigenschaft, bei Gegenwart von Staphylokokkencolonieen auf der Blutagarplatte Riesencolonieen zu bilden. Wir hatten schon in unserer ersten Arbeit a. a. O. auf die eigenthümliche Thatsache aufmerksam gemacht, dass bei der Anwesenheit von Lanceolatuscolonieen auf der Blutagarplatte in der nächsten Umgebung derselben ein freier Hof frei blieb von Pertussiscolonieen und dass in der unmittelbaren Nähe dieses Hofes die Pertussiscolonieen sich dichter als in den übrigen Theilen der Platte zusammendrängten, grösser und üppiger wuchsen und sogar confluirten.

Wir versuchten nun nach dem Vorgang von Grassberger (25), der den Einfluss der Anwesenheit von Staphylokokken auf das Wachsthum der Influenzacolonieen prüfte, diesen Einfluss auch auf das Wachsthum des Bacillus pertussis und es ergab sich das interessante Resultat, dass bei gleichzeitiger Verimpfung von Staphylococcus aureus oder albus und Bacillus pertussis auf Blutagarplatten in der nächsten Umgebung der aufgeschossenen Staphylokokkencolonieen ganz auffällig grosse Colonieen der Pertussisbacillen wuchsen. Solche Colonieen waren bläulichgrau bei auffallendem Licht, hell lichtbrechend bei durchfallendem Licht, bis zu 2^{mm} Durchmesser gross. Die morphologischen Eigenschaften des Stäbchens waren jedoch in diesen Riesencolonieen nicht verändert.

Nachdem wir auf diese Thatsache aufmerksam geworden waren, achteten wir auch bei den directen Sputumaussaaten mehr auf solche Riesencolonieen und es fand sich, dass viel häufiger, als wir früher gewusst hatten, der Bacillus pertussis solche sogenannten Riesencolonieen bildet, am schönsten in der Umgebung der Staphylokokkencolonieen, in geringerem Grade auch bei Streptokokkencolonieen und Lanceolatuscolonieen. Dadurch wird bei geringer Anzahl von Pertussiscolonieen auf der Platte ihr Auffinden sehr erleichtert, indem man nur in der Umgebung von Staphylokokkencolonieen die stark lichtbrechenden graublauen, 1 bis 2^{mm} grossen Colonieen zu suchen braucht und nicht gezwungen ist, nach den so winzigen kleinen Thautröpfchencolonieen zu suchen, welche sie sonst bei Abwesenheit solcher begünstigender Factoren auf Blutagar zu bilden pflegen.

Versuche, durch Uebertragung von Reinculturen unseres Bacillus pertussis auf die Nasen- und Rachenschleimhaut von Meerschweinchen, Kaninchen und jungen Hunden irgend welche entzündliche Symptome auszulösen, blieben stets erfolglos. Die intraperitoneale Injection von einer Culturaufschwemmung in Bouillon blieb bei Kaninchen 2 Mal ohne jede Reaction. Subcutane und intraperitoneale Verimpfung auf weisse Mäuse war ebenfalls von negativem Resultat begleitet.

Nachdem wir nun bereits in 60 Fällen aus dem Sputum von Keuchhustenkindern ein dem Influenzabacillus zum Verwechseln ähnliches Stäbchen isolirt haben, das wir Bacillus pertussis Eppendorf nannten, und nachdem wir bei 23 verstorbenen Keuchhustenkindern, wie das an anderer Stelle[1] genauer ausgeführt wird, diesen selben Bacillus aus dem Parenchymsaft der bronchopneumonisch erkrankten Lungen — wo es meist in Reincultur zu finden war — isoliren und so seine für den Menschen pathogene Eigenschaft nachweisen konnten, ist es ausser Zweifel, dass demselben eine nicht unbedeutende Rolle bei der Keuchhustenerkrankung zukommt.

Wir könnten nach unseren Befunden unserem Bacillus pertussis fast mit derselben Berechtigung eine ätiologische Bedeutung bei dem Keuchhusten einräumen, mit der der Influenzabacillus für die Aetiologie der Influenza verantwortlich gemacht wird. Nun besteht jedoch die Möglichkeit, dass der Bacillus pertussis, da er morphologisch und biologisch dem Influenzabacillus zum Verwechseln gleicht, völlig identisch mit demselben ist. Beweisen lässt sich diese Identität zunächst nicht, es sei denn, dass wir in der Lage wären, mit demselben Stamm ein Mal Influenza und ein Mal Keuchhusten beim Menschen erzeugen zu können. Wir vermögen deshalb nicht ohne Weiteres den Standpunkt von Elmassian a. a. O. einzunehmen, welcher sagt:

„Nous pensons que le bacille de Pfeiffer dont le rôle dans l'influenza n'est que très vraisemblable et ne peut être considéré comme prouvé appartient à une espère microbienne dont l'existence saprophytique sur les muqueuses des vories respiratoires est comparable à celle du pneumocoque. Ce microbe se multiplie et peut devenir pathogène au cours d'antres infections bronchopulmonaires (pneumonie coqueluche etc.).“ Wir begnügen uns festzustellen: Unser Bacillus pertussis ist ein dem Influenzabacillus äusserst nahestehender, vielleicht mit ihm identischer Bacillus, der, auf der Suche nach der Aetiologie der Tussis convulsiva, in erster Linie in Betracht gezogen werden muss, da er fast constant im Keuchhustenauswurf während des Stadium convulsium gefunden wird und sich nicht mehr gegen Ende der Krankheit findet, wo die Kinder nur etwa ein Mal pro die Husten und Auswurf haben und da er ferner in den meisten Fällen die im Verlaufe des Keuchhustens vorkommenden complicirenden Bronchopneumonieen bedingt. Jedenfalls lehren unsere Befunde, eine wie grosse Rolle den Bacillen der Influenzagruppe bei Erkrankungen der Luftwege im Kindesalter zukommt.

[1] *Centralblatt für Bakteriologie.* 1903. Bd. XXXIV. Nr. 1.

Sputum-Untersuchungen.

Nummer	Name	Alter	Diagnose	Im Ausstrichpräparat des Sputums	Auf Blutagar	Versuch der Uebertragung auf hämoglobinfreie Nährböden	Wie oft fortgezüchtet?
1	Fritz Peters	2 Jahre	Pertussis, Rhachitis	massenhaft in Haufen, Nestern u. Zügen liegende influenzaähnl. Stäbchen	in überwiegender Menge kleine transparente Thautropfencolonieen, welche aus influenzaähnl. Stäbchen, Bacillus pertussis Eppendorf bestehen.	negativ	3 Generationen
2	Hein	3 „	Pertussis, Morbilli Enteritis	viel influenzaähnliche Stäbchen	grosse Anzahl von Colonieen des Bac. pertussis	„	2 „
3	Pahl	5 „	Pertussis, Enteritis	desgl.	viel Col. von Bac. pertuss.	„	7 „
4	Bremer	3 „	Pertussis, Scarlatina	massenhaft influenzaähnliche Stäbchen	sehr viel Colonieen von Bacillus pertussis	„	3 „
5	Schiller	1½ „	Pertussis, Bronchopneumonie	zahllose influenzaähnliche Stäbchen	fast in Reincultur Bacillus pertussis	„	4 „
6	Menthe	3 „	Pertussis	influenzaähnl. Stäbchen in Menge	sehr viel Colonieen von Bacillus pertussis	„	3 „
7	Schate	2 „	„	spärlich influenzaähnliche Stäbchen	zahlreiche Colonieen von Bacillus pertussis	„	2 „
8	Elise Paust	4 „	Pertussis, Bronchopneumonie, Otitis media dupl.	viel influenzaähnliche Stäbchen	sehr viel Colonieen von Bacillus pertussis	„	3 „
9	Widmann	4 „	Pertussis, Bronchitis, Spasmus glottidis	sehr viel influenzaähnliche Stäbchen	massenhaft Colonieen von Bacillus pertussis	„	4 „
10	Anna Wolff	7 „	Pertussis, Bronchopneumonie	viel influenzaähnliche Stäbchen	reichl. Thautropfencolonieen von Bac. pertussis	„	2 „
11	Hertha Knickmeyer	1½ „	Pertussis, Pneumonie pulmonis dext.	massenhaft influenzaähnliche Stäbchen	Colonieen von Bac. pertussis fast in Reincultur	„	2 „
12	Joh. Dermitzel	5 „	Pertussis, Bronchopneumonie	viel influenzaähnliche Stäbchen	viel Thautröpfchencolon. von Bacillus pertussis	„	3 „

13	Paula Pulver	2 1/2 Jahre	desgl.	desgl.	sehr viel Colonieen von Bacillus pertussis	negativ	4 Generationen
14	Kleeberg	3 „	Pertussis	zahlreiche influenzaähnliche Stäbchen	viel Colonieen von Bacillus pertussis	„	2 „
15	Wilh. Möller	3 „	„	viel influenzaähnliche Stäbchen	sehr viel Colonieen von Bacillus pertussis	„	3 „
16	Dora Streu	3 1/2 „	Angina, Pertuss. Cerebrale Kinderlähmung	desgl.	massenhafte Colonieen von Bacillus pertussis	„	2 „
17	Marie Reissmann	2 3/4 „	Pertussis	influenzaähnliche Stäbchen in Menge	reichlich Colonieen von Bacillus pertussis	„	5 „
18	Vehrenkamp	4 „	Pertussis, Bronchitis	sehr reichlich influenzaähnliche Stäbchen	massenhaft Colonieen von Bacillus pertussis	„	4 „
19	Amandus Müller	7 Mon.	Pertussis, Bronchopneumonie	viel influenzaähnliche Stäbchen	reichlich Colonieen von Bacillus pertussis	„	3 „
20	Denning	„	Pertussis	reichlich influenzaähnliche Stäbchen	viel Colonieen von Bacillus pertussis	„	5 „
21	Eggeling	„	„	massenhaft influenzaähnliche Stäbchen	desgl.	„	3 „
22	Pommerenke	3 1/2 Jahre	Pertussis, Angina, Bronchopneumonie	viel influenzaähnliche Stäbchen	reichlich Colonieen von Bacillus pertussis	„	10 „
23	Elise Landwerse	3 „	Pertussis, Insuffic. valv. mit. Bronchopneumon.	sehr reichlich influenzaähnliche Stäbchen	viel Colonieen von Bacillus pertussis	„	3 „
24	Leise	1/2 „	Pertussis, Bronchopneumonie	viel influenzaähnliche Stäbchen	zahllose Colonieen von Bacillus pertussis	„	2 „
25	Willi Dwenger	3 „	Pertussis	viele Haufen influenzaähnlicher Stäbchen	viel Colonieen von Bacillus pertussis	„	3 „
26	E. Dwenger	6 Jahre	„	reichliche Menge influenzaähnl. Stäbchen	sehr viel Colonieen von Bacillus pertussis	„	2 „
27	Carl Schau	1 1/4 „	„	viel influenzaähnliche Stäbchen	überwiegende Menge von Bacillus pertussis	„	3 „
28	Amanda Leske	3 „	„	sehr reichlich influenzaähnliche Stäbchen	massenhaft Colonieen von Bacillus pertussis	„	2 „
29	Ernst Wendt	2 3/4 „	„	viel influenzaähnliche Stäbchen	sehr viel Colonieen von Bacillus pertussis	„	4 „

Sputum-Untersuchungen.

Nummer	Name	Alter	Diagnose	Im Ausstrichpräparat des Sputums	Auf Blutagar	Versuch der Uebertragung auf hämoglobinfreie Nährböden	Wie oft fortgezüchtet?
30	E. Schmidt	1 Jahr	Pertussis	grosse Anzahl Nester influenzaähnl. Stäbchen	viel Colonieen von Bacillus pertussis	negativ	3 Generationen
31	Neuhoff	1 „	„	viel influenzaähnliche Stäbchen	mässige Menge Colonieen von Bacillus pertussis	„	2 „
32	Marie Wange	$2^1/_2$ „	„	grosse Zahl influenzaähnliche Stäbchen	Colonieen von Bacillus pertussis in Masse	„	6 „
33	Ella Busch	1 „	Pertussis, Bronchopneumonie	viel influenzaähnliche Stäbchen	Bac. pertussis-Colonieen fast in Reincultur	„	4 „
34	Ernst Koch	$2^1/_4$ „	„	überwiegende Menge influenzaähnl. Stäbchen	massenhaft Colonieen von Bacillus pertussis	„	3 „
35	Rudolf Meyer	3 „	„	reichliche Anzahl influenzaähnl. Stäbchen	viel Colonieen von Bacillus pertussis	„	2 „
36	Werner Schüler	8 „	Pertussis	sehr viel influenzaähnliche Stäbchen	grosse Masse Thautröpf.-Colonieen v. B. pertussis	„	3 „
37	Baumgarten	$9^3/_4$ „	„	reichliche Zahl influenzaähnl. Stäbchen	sehr viel Colonieen von Bacillus pertussis	„	4 „
38	Emmy Schröder	7 „	Pertussis, Bronchitis, Angina, Icterus catarrh.	grosse Masse influenzaähnlicher Stäbchen	überwältigende Menge von Bacillus pertussis	„	3 „
39	Walter Seidenschnur	$2^1/_4$ „	Bronchitis, Otitis meolia dupl.	enorme Menge influenzaähnl. Stäbchen	sehr grosse Menge Colonieen von Bac. pertussis	„	4 „
40	Amalie Rasmus	3 „	Pertussis	grosse Zahl influenzaähnlicher Stäbchen	sehr viel Colonieen von Bacillus pertussis	„	2 „
41	Carstens	5 Mon.	Pertussis, Bronchitis, Bronchopneumonie	sehr reichlich influenzaähnliche Stäbchen	massenhaft Colonieen von Bacillus pertussis	„	3 „
42	M. Dweyr	4 Jahre	Pertussis	viel influenzaähnliche Stäbchen	sehr viel Colonieen von Bacillus pertussis	„	2 „

Litteratur-Verzeichniss.

1. Georg Jochmann und Paul Krause, Zur Aetiologie des Keuchhustens. *Diese Zeitschrift.* 1901. Bd. XXXVI.

2. R. Rahner, Zur Epidemiologie und Aetiologie des Keuchhustens. *Archiv für Hygiene.* Bd. XL.

3. E. Weill et M. Péhu, Prophylaxie et traitement de la coqueluche. *La semaine médicale.* 1901. Nr. 49.

4. C. Leuriaux, L'agent pathogène de la coqueluche et la sérothérapie de cette affection. *Ebenda.* 1902. Nr. 29.

5. Carl Spengler, Zur Aetiologie des Keuchhustens. *Centralblatt f. Bakteriologie.* Bd. XXIX. Nr. 18.

6. Vincenzi, Zur Aetiologie des Keuchhustens. *Ebenda.* Bd. XXXI. Nr. 7.

7. Afanasiew, Ueber die Aetiologie und klinische Bakteriologie des Keuchhustens. *Petersburger med. Wochenschrift.* 1887. — Ref. in Baumgarten's *Jahresberichten.*

8. Ritter, *Berliner klin. Wochenschrift.* 1892. Nr. 50.

9. Buttermilch, Ueber den Erreger des Keuchhustens. *Ebenda.* 1899. Nr. 17.

10. Carl Spengler, Bakteriolog. Untersuchungen bei Keuchhusten. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1897. Nr. 52.

11. Czaplewski und Hensel, Bakteriologische Untersuchungen bei Keuchhusten. *Ebenda.* 1897. Nr. 37.

12. Czaplewski und Hensel, *Centralblatt für Bakteriologie.* 1897. Bd. XXII. Nr. 22—25.

13. H. Koplik, The bacteriology of pertussis. *British med. Journal.* 1897.

14. Zusch, Bakteriologische Untersuchungen bei Keuchhusten. *Münchener med. Wochenschrift.* 1898. Nr. 23. — *Centralblatt für Bakteriologie.* 1898. Nr 20|21.

15. Vincenzi, Zur Aetiologie der Tussis convulsiva. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1898. Nr. 40.

16. Elmassian, Note sur un bacille des vois respiratoires et ses rapports avec le bacille de Pfeiffer. *Annales de l'Institut Pasteur.* 1899.

17. Luzzatto, Zur Aetiologie des Keuchhustens. *Centralblatt für Bakteriologie.* 1900. Bd. XXVII.

18. Arnheim, Beitrag zur Bakteriologie des Stickhustens. *Berliner medicin. Gesellschaft.* Sitzung vom 14. Februar 1900.

19. Georg Jochmann und Paul Krause, Zur Aetiologie des Keuchhustens. *Centralblatt für Bakteriologie.* 1902. Bd. XXXII. Nr. 1.

20. Georg Jochmann, Zur Aetiologie des Keuchhustens. Erwiderung auf die von Dr. C. Spengler publicirten Bemerkungen. *Centralblatt für Bakteriologie.* 1901. Bd. XXX. Nr. 1.

21. Carl Spengler, Zur Aetiologie des Keuchhustens. (Schlussbemerkungen.) *Ebenda.* 1901. Bd. XXX. Nr. 7.

22. Pielicke, Bakteriolog. Untersuchungen in der Influenzaepidemie 1893/94. *Berliner klin. Wochenschrift.* 1894. Nr. 23.

23. O. Th. Lindenthal, Ueber die sporadische Influenza. *Wiener klin. Wochenschrift.* 1897. Nr. 15.

24. R. Grassberger, Zur Frage der Scheinfädenbildung in Influenzaculturen. *Centralblatt für Bakteriologie.* 1898. Abth. I. Bd. XXIII. Nr. 9 u. 10.

25. Derselbe, Beiträge zur Bakteriologie der Influenza. *Diese Zeitschrift.* Bd. XXV. S. 453.

[Aus dem Laboratorium
für allgemeine Pathologie und Histologie der K. Universität Pavia.]
(Leitung: Prof. C. Golgi.)

Zur Aetiologie der Tollwuth.

Die Diagnose der Tollwuth auf Grund der neuen Befunde.[1]

Von

Dr. **A. Negri,**
Assistenten.

Im jüngst vergangenen März hatte ich die Ehre mitzutheilen[2], dass im Nervensystem wuthkranker Thiere ein Mikroorganismus vorgefunden wird, den wir mit Rücksicht auf seine sämmtlichen Merkmale unter die Protozoën verweisen müssen.

Ich hob damals hervor, dass dieser Mikroorganismus mittels bekannter technischer Methoden zur Anschauung gebracht werden kann, auch nur durch einfache Untersuchung in frischem Zustande, dass ferner unter Voraussetzung einer gewissen Dauer der Incubationsperiode sein Vorhandensein im Nervensystem wuthkranker Thiere, wenn auch mit verschiedener, je nach dem Einführungsweg der Krankheit varirender Vertheilung, eine ständige Erscheinung bildet, schliesslich, dass bei nicht wuthkranken Thieren er vermisst wird, und daher als ein specifisches Vorkommniss der Wuthinfection angesehen werden muss.

Gelegentlich meiner Berichterstattung über meine Untersuchung habe ich auf die feinere Structur des Parasiten, auf dessen Gestalt und Grösse mit Bezug auf die verschiedenen Versuchsthiere hingewiesen und hierbei an die Vertheilungsweise, sowohl in den einzelnen Nervenzellen, als auch

---

[1] Die Resultate dieser Untersuchungen wurden der „Società Medico Chirurgica“ zu Pavia in der Sitzung vom 14. Juli 1903 mitgetheilt.

[2] *Diese Zeitschrift.* Bd. XLIII.

in den verschiedenen Theilen des Nervensystems, sowie an die charakteristischen Eigenschaften dieses bisher unbekannten pathogenen Protozoons (Widerstand gegen Fäulniss und gegen die Einwirkung von Glycerin) erinnert.

Auf Grund meiner Beobachtungen habe ich mich für berechtigt gehalten, zu behaupten, es sei dieser ausschliesslich in den Nervenzellen wuthkranker Thiere anzutreffende Mikroorganismus der specifische Erreger der Tollwuth.

Die Kürze des seit der Veröffentlichung meiner Mittheilung verstrichenen Zeitraums hat eine Wiederholung meiner Versuche in grösserem Maassstabe leider nicht zugelassen, darum sind meine Schlussfolgerungen noch keiner Controle unterzogen worden. Der Umstand jedoch, dass meine Befunde bereits eine volle Bestätigung erfahren haben, und zwar durch Untersuchungen, die ein bekannter, tüchtiger Forscher der Tollwuth, Dr. Daddi[1] vom antirabischen Institut zu Florenz, an einer beträchtlichen Anzahl von Thieren angestellt, sowie noch weitere von anderen verdienstvollen Forschern mir zugekommene partielle Beistimmungen berechtigen mich zu der Hoffnung, dass die von mir beschriebenen Thatsachen recht bald von Allen verificirt, und die von mir gegebene Deutung derselben als die richtige erkannt werde.

Unterdessen halte ich es nicht für überflüssig, auf das Thema wieder zurückzukommen, um theilweise die Ergebnisse meiner Arbeit dieser letzten Monate bekannt zu machen. Um so mehr glaube ich, es verdienen dieselben hier mitgetheilt zu werden, da sich aus diesen weiteren Untersuchungen eine gewiss nicht uninteressante praktische Anwendung für eine rasche und sichere Diagnose der Tollwuth ergiebt.

Die Beobachtungen dieser Zeitperiode sind ganz besonders am Hunde angestellt worden, der Säugethierspecies, die bei uns das allerhäufigste Uebertragungsmittel der Tollwuth abgiebt und andererseits, wie ich schon mehrmals hervorgehoben, sich zum Studium des neuen Mikroorganismus am besten eignet.

Diese Untersuchungen, welche die Aufklärung mancher Seiten der Frage zum Ziele haben, sind nunmehr in genügender Anzahl vorhanden und setzen mich daher in den Stand, das in meiner ersten Mittheilung Berichtete bis zu einem gewissen Punkte zu ergänzen. Durch das Experiment gelingt es nämlich, jene Gesetze, die sich bereits beim Kaninchen geltend gemacht, und von denen es zu erwarten stand, dass sie für alle

[1] Daddi, Sull' eziologia della rabbia. *Rivista critica di clinica medica.* 1903. Anno IV. Nr. 22.

für die Wuthinfection empfänglichen Säugethiere die nämlichen sein müssen, in ihren allgemeinen Umrissen auch beim Hunde festzustellen; nur bedurften sie bezüglich dieses letzteren noch eines directen Nachweises.

Vorsätzlich verzichte ich hier auf eine genauere Beschreibung der feineren Structureigenthümlichkeiten des Parasiten.

Es ist dies ein Studium, das gar bedenkliche Schwierigkeiten darbietet, und zwar sowohl in Bezug auf die Untersuchungstechnik, als auch auf die Interprätation; meinem Dafürhalten nach ist zu einer so wenig als möglich unvollständigen Durchführung desselben noch eine geraume Zeit erforderlich; auch beansprucht es eine besondere Besprechung, die ich hoffentlich später werde liefern können.

Ich werde an dieser Stelle nur daran erinnern, dass schon jetzt bei mehr als hundert wüthenden Hunden — gleichgültig, ob dieselben im Laboratorium inficirt worden, oder aber auf natürlichem Wege erkrankt waren — ich stets den Parasiten mit jenen von mir in grossen Zügen bereits deutlich angegebenen Structureigenthümlichkeiten angetroffen habe.

Mit Hülfe einer zweckmässigen Färbung, besser noch ohne jederlei Farbe überhaupt, oder auch durch Untersuchung im frischen Zustande, gestattet der Mikroorganismus in seinem Innern jene besonderen Gebilde wahrzunehmen, die sich in zwei Kategorieen einreihen lassen: a) lichtbrechende, kleine, rundliche; b) wenig lichtbrechende, grössere, rundliche bezw. eiförmige Gebilde.

Die parasitären Formen enthalten grösstentheils je ein einziges dieser grossen Gebilde; dasselbe ist central gelegen oder auch gegen die Peripherie hin verschoben; rings umher finden sich die glänzenden Körperchen angeordnet, mehr oder weniger zahlreich, je nach der Grösse, die der Mikroorganismus erreicht hat.

Was die Deutung dieser inneren Gebilde anbetrifft, so sehe ich mich vorläufig noch zu einer strengen Zurückhaltung genöthigt.

Eine Reihe von Ergebnissen, noch mehr aber der bei der Untersuchung der parasitären Formen im frischen Zustande gewonnene Eindruck, könnte zur Vermuthung berechtigen, der grosse Centralkörper lasse sich als ein Kern ansprechen. Ob aber eine solche Deutung auch die richtige wäre, getraue ich mir gar nicht zu sagen, auch nicht als blosse Vermuthung auszusprechen.

Ich verlege daher die Besprechung dieses Punktes auf eine spätere Mittheilung, nachdem es mir nämlich möglich gewesen sein wird, die Beobachtungen zu vervielfachen und sie hierbei mit Hülfe der verschiedensten und feinsten Untersuchungsmethoden zu erweitern und zu vervollständigen. Vorläufig werde ich nur über die Ergebnisse jener

Untersuchungen Bericht erstatten, die mit dem praktischen Zweck der gegenwärtigen Mittheilung inniger zusammenhängen und die Grösse, den Zeitpunkt des Auftretens der endocellulären Formen des Parasiten, die Vertheilung derselben in den verschiedenen Theilen des Nervensystems des Hundes zum Gegenstande haben.

Bezüglich der Grösse des Mikroorganismus muss ich zu dem bisher Gesagten noch hinzufügen, dass, wie auch schon Daddi hervorgehoben, ein Unterschied wahrzunehmen ist, je nachdem nämlich die Untersuchung an jenen Hunden angestellt wird, die auf natürlichem Wege an Tollwuth erkrankt oder an solchen, die man künstlich wüthend gemacht hat.

Bei ersteren — obwohl in ansehnlicher Anzahl zur Untersuchung gelangt — ist es mir niemals möglich gewesen, parasitäre Formen mit so grossen Durchmessern anzutreffen, wie solche hingegen ziemlich leicht bei experimenteller Tollwuth zu finden sind.

Beim wüthenden Strassenhund übersteigen die grössten Formen selten 10 bis 15 μ Maximaldurchmesser; in der Regel verharren sie bei niedrigeren Maasszahlen, sie sind jedoch stets charakteristisch und an ihrer feineren Structur erkennbar. Ich kann augenblicklich noch keine erschöpfende Erklärung dieser Verschiedenheit geben.

Von einiger Bedeutung ist ohne Zweifel der Umstand, dass die durch den Biss eines anderen wuthkranken Thieres inficirten Hunde beim ersten Ausbruch der Krankheit getödtet werden, zu einer Zeit nämlich, da, wie wir später sehen werden, die im Innern der Nervenzellen bereits vorkommenden parasitären Formen noch wenig entwickelt sind. Allein, so beachtenswerth auch dieser Umstand erscheinen mag, so liefert doch die Thatsache, dass auch bei den an der natürlichen Evolution der Krankheit verendeten Strassenhunden die endocellulären Formen, wenn auch zahlreich und entwickelt — bisher wenigstens — niemals die in meiner ersten Mittheilung angegebenen und ausschliesslich auf die experimentelle Tollwuth sich beziehende Maximaldurchmesser aufgewiesen haben, einen Beweis dafür, dass zur Erzeugung des oben erwähnten Unterschiedes noch andere Factoren mitwirken.

Es gehören vielleicht zu denselben die Uebergänge, die das Virus eventuell durch das Kaninchen erfahren hat, möglicher Weise übt auch die Dauer der Aufbewahrung des Virus in Glycerin hierin einigen Einfluss.

Genauere Angaben in dieser Richtung überlasse ich weiteren Nachforschungen, da mir dieser Punkt als von untergeordneter Bedeutung erscheint, und beschränke mich vorläufig darauf, davon Erwähnung zu thun, zur Darnachrichtung für jene Forscher, die geneigt sein sollten, vorliegende Untersuchungen zu wiederholen.

Diese weiteren von mir angestellten Untersuchungen haben mir ferner gestattet festzustellen, dass beim Hunde ein reichlicher Befund an gut entwickelten endocellulären typischen Parasitärformen auch dann möglich ist, wenn das Thier vor dem 14. bis 15. Tage zu Grunde geht, welchen letzteren Zeitraum ich in meiner ersten Mittheilung als eine — obwohl annähernde — Grenze für den guten Erfolg der Untersuchung bezeichnet habe.

Diese Angabe bezüglich der Krankheitsdauer war von mir auf Grund dessen, was ich insbesondere bei den Kaninchen beobachtet, gemacht worden, und ich kann das für diese Thierspecies bereits Mitgetheilte nur bestätigen. Beim Hunde gehört diese Zeitdauer stets zu den allergünstigsten Bedingungen; doch können zahlreiche, ziemlich entwickelte Parasiten in den verschiedenen Theilen des Nervensystems auch dann angetroffen werden, wenn das Thier 12 bis 13 Tage nach der Infection zu Grunde geht.

Dies habe ich wiederholt bei verschiedenen Subjecten feststellen können, die ich mit mehreren Strassenvirus, deren Virulenz durch Uebergänge erhöht worden, und die eben nach 12 bis 13 Tagen den Tod herbeiführten, subdural inoculirt hatte. Bei diesen Hunden ist es mir gelungen, den specifischen Mikroorganismus in den verschiedenen Gegenden des Nervensystems, und zwar am zahlreichsten und am besten entwickelt in den Zellen des Ammonshorns zur Anschauung zu bringen. Bei den mit den nämlichen Virusarten inoculirten und binnen der gleichen Anzahl von Tagen gestorbenen Kaninchen waren in den entsprechenden Theilen die parasitären Formen recht spärlich vertreten und sehr wenig ausgebildet; in der Regel machten sich dieselben als kleine Körnchen bemerkbar, die erst nach vollständig gelungener Färbung und durch mühevolle Untersuchung ihre wahre Natur zu erkennen gestatteten.

Während nun zwischen Hund und Kaninchen Unterschiede bezüglich der Entwickelungsstadien des Parasiten und dessen Aussehen, im Zusammenhang mit der Incubationsdauer der Krankheit bemerkbar sind, zeigen die beiden Species eine sehr geringe Verschiedenheit in Betreff der Lage des Mikroorganismus in den verschiedenen Partieen des Nervensystems, je nach dem Einführungsweg der Infection.

Ich habe bereits angegeben, wie sich beim Kaninchen die endocellulären Parasitärformen vertheilen, je nachdem die Infection auf subduralem, oculärem, conjunctivalem Weg oder in den N. ischiadicus beigebracht worden ist. Ich kann hier noch hinzufügen, dass, wenn man das Kaninchen in den N. medianus inficirt, im Grossen und Ganzen dieselben Resultate erzielt werden, wie bei subduraler Inoculation: man erhält

nämlich einen nicht nur in den Nervenzellen der Spinalganglien und des Rückenmarkes, sondern auch in den verschiedenen Theilen des Endocephalus reichlichen parasitären Befund.

In Bezug auf den Hund hat diese Seite der Frage vielfach den Gegenstand meiner Untersuchungen gebildet.

Ich habe es daher bei zahlreichen Thieren unternommen, die Krankheit durch Inoculationen von Virus in den N. ischiadicus bezw. in den N. medianus, oder auch durch endooculäre Infection, auf dem Wege der Schleimhäute (Bindehaut, Lippen u. s. w.) hervorzurufen.

Wie vorauszusehen, haben viele dieser Hunde der Infection widerstanden; bei den tollwüthend gewordenen aber habe ich eine vollkommene Bestätigung der oben für das Kaninchen angegebenen Gesetze erzielen können.

Bei subduraler bezw. oculärer Infection, oder einer solchen auf dem Wege der Schleimhäute, des N. medianus — und selbstverständlich auch bei einer gewissen Dauer der Incubationsperiode — ist es mir stets möglich gewesen, die endocellulären Formen des Mikroorganismus in den verschiedenen Gegenden des Encephalus und der Spinalganglien anzutreffen. In der Regel finden sich die meisten und am besten entwickelten Formen im Ammonshorn, ferner im Kleinhirn und der Reihe nach in den übrigen Gegenden. Ein einziger Hund hat hierin eine Ausnahme gebildet: bei demselben war der Parasit fast ausschliesslich auf die Nervenzellen der Brücke und des verlängerten Markes localisirt.

Hatte hiergegen die Inoculation in den N. ischiadicus stattgefunden, so zeigte sich der Mikroorganismus in den Zellen der Spinalganglien sowie in jenen des Rückenmarkes; in den Nervenzellen des Kleinhirns, des Ammonshorns und der Hirnrinde kann derselbe auch gänzlich fehlen; ist er daselbst aber vorhanden, so ist der Durchmesser stets ein sehr kleiner.

Entsprechend dieser Verschiedenheit ist auch das klinische Bild der Krankheit ein beträchtlich verschiedenes.

Die in den Ischiadicus inoculirten Hunde wurden sämmtlich von der classischen Lähmung befallen, die an den hinteren Gliedmaassen ihren Anfang nahm und bis zum Tode aufsteigend weiter fortschritt. Hierbei zeigten die Thiere — stets mit Bezug auf meine Beobachtungen — keinerlei schwere Irritations- bezw. Erregungserscheinungen von Seiten der höheren Centren, mit anderen Worten, es wurde bei ihnen das Bild der eigentlichen Tollwuth vermisst. Bei den auf anderen Wegen inficirten Hunden kam hingegen diese letztere in ihrer wohl bekannten Form zum Ausbruch.

Alles dies, glaube ich, ist nicht ganz ohne Interesse, namentlich vom praktischen Standpunkte aus.

Warum aber der Parasit zu einer gewissen Periode seines Evolutionscyklus angelangt, wenn er nämlich die Nervenzellen invadirt, gerade diejenigen bestimmter Gegenden bevorzugt, ist gegenwärtig noch sehr schwer zu sagen.

Merkwürdig, ja unerklärlich ist beim jetzigen Stande unserer diesbezüglichen Kenntnisse jedenfalls die Vorliebe, die der Parasit an den Tag legt, sich vornehmlich in den Nervenzellen des Ammonshorns zu localisiren und dies bei den meisten Inoculationsmethoden. Dass aber andererseits diese Gegend diejenige ist, wo man in der Regel den Mikroorganismus in grösserer Menge und am besten entwickelt vorfindet, wird, glaube ich, durch die ansehnliche Zahl meiner Beobachtungen, die nicht nur die experimentell erzeugte, sondern auch die durch den Biss eines anderen wuthkranken Thieres verursachte Erkrankung betreffen, ausser Zweifel gesetzt.

Dass das Ammonshorn in den meisten Fällen thatsächlich einer der Lieblingssitze des specifischen Mikroorganismus ist, wird durch eine zweite Reihe von Versuchen dargethan, die gleichzeitig dazu dienen, noch ein anderes wichtiges Moment festzustellen. Dieselben wurden von mir angestellt, um zu ermitteln, in welchem Stadium der Krankheit die endocellulären Formen des Parasiten beim Hunde aufzutreten beginnen, eine Frage, mit der ich mich bereits beim Kaninchen befasst habe, die aber meines Erachtens beim Hunde eine sorgfältigere Prüfung erheischt, vor allem mit Rücksicht auf die möglicher Weise sich daraus ergebenden praktischen Anwendungen. Bei diesen Untersuchungen bin ich in gleicher Weise wie bei den Kaninchen vorgegangen; es wurden mehrere Hunde mit Strassenvirus subdural inficirt und dieselben zu verschiedenen Zeiten vom Tage der Einimpfung an geopfert.

Ohne hier im Einzelnen die hierbei erzielten Resultate mitzutheilen, wird es für den Augenblick genügen, zu erwähnen, dass sowohl beim Hunde, als auch beim Kaninchen, gleichzeitig mit den ersten Symptomen auch das Auftreten von deutlich erkennbaren endocellulären Parasitärformen bemerkbar wird.

Ich habe in dieser Richtung an mehreren Thieren wiederholte Versuche unternommen, und zwar mit Virus verschiedener Provenienz: das Resultat ist stets ein constantes gewesen. Bei Anwendung von Virusarten, die den Tod nach 12 bis 13 Tagen zur Folge gehabt hätten, war der Mikroorganismus bereits nach 10 bis 11 Tagen sichtbar.

Diese Untersuchungen haben mir ferner den Beweis geliefert, dass das Ammonshorn eine der Gegenden ist, in deren Zellen die endocellulären Formen zuerst auftreten. So habe ich bei verschiedenen Hunden, die beim ersten Anzeichen von Wuthsymptomen getödtet worden, ziemlich

zahlreiche, obwohl sehr kleine, Parasiten im Ammonshorn zur Wahrnehmung bringen können, während in anderen Gegenden, im Kleinhirn, in der Hirnrinde, selbst bei beharrlicher Untersuchung nur höchst seltene, winzig kleine endocelluläre Formen zu erblicken waren.

Bei anderen Hunden dagegen, die in einem anscheinend gleichen Zustande geopfert wurden, fanden sich die parasitären Gebilde mit geringen Abweichungen in den verschiedenen Gegenden umhergestreut.

Ob nun diese Verschiedenheit auf ein verschiedenes Entwickelungsstadium der Krankheit zu beziehen oder aber von individuellen Unterschieden oder sonstigen Umständen abhängig ist, vermag ich vorläufig nicht anzugeben; mir liegt jetzt einzig und allein daran, die Möglichkeit hervorzuheben, den Parasiten in den Nervenzellen des Ammonshorns zu einer Zeit anzutreffen, da derselbe in den übrigen Theilen des Nervensystems auch gänzlich fehlen kann oder doch wenigstens sehr schwer aufzufinden ist.

Bei diesen bei den ersten Anzeichen eines Ausbruches der Krankheit getödteten Thieren ergiebt sich aus dem Studium des von mir beschriebenen Mikroorganismus, dass der Parasit zur Zeit seines Eindringens in die Nervenzellen wahrhaft minimale Dimensionen besitzt, dass es ferner in der Nervenzelle ist, wo derselbe gedeiht, an Volum zunimmt und dessen Structur eine complicirtere wird.

Die Frage nach Gestalt, Eigenschaften und Vertheilung der extracellulären Gebilde ist noch immer ein in tiefem Dunkel schwebender Punkt. Es ist einleuchtend, wie schwer dieselbe zu beantworten ist — wenigstens mit den bisher in Gebrauch stehenden Untersuchungsmitteln —, wenn der Parasit jene verschwindend kleine Dimensionen besitzt, die er — alles berechtigt uns zu dieser Annahme — in den ausserhalb der Nervenzellen sich entwickelnden Stadien sicherlich haben muss.

Ich werde in diesem höchst wichtigen Studium eifrig fortfahren, nur wünsche ich, es möge dasselbe auch von Seiten anderer Forscher, die mit bewährter Sachkenntniss das schwierige Problem ohne Zweifel werden lösen können, einige Beachtung finden.

Ich habe die Besprechung obiger durch das Studium der experimentellen Tollwuth gewonnenen Erfahrungen aus dem Grunde hier vorausgeschickt, da es mir zweckmässig erschien, zum genaueren Verständniss und zur besseren Würdigung des im Nachstehenden Dargelegten an dieselben zu erinnern. Ich gehe nun ohne Weiteres zum Hauptzweck dieser meiner Mittheilung über.

In meiner im vergangenen Monat März in dieser Zeitschrift erschienenen Mittheilung habe ich bei Berichterstattung über die Ergebnisse meiner

das Nervensystem einiger wüthenden Strassenhunde betreffenden Untersuchungen die Hoffnung ausgesprochen, dass die neuen Befunde ein zur Stellung einer sicheren Diagnose viel rascheres Mittel als die gegenwärtig in Anwendung stehenden Methoden an die Hand geben könnten. Auch Dr. Daddi (a. a. O.) hat es nicht unterlassen, in seiner Mittheilung auf die Möglichkeit einer nützlichen praktischen Verwerthung der neuen Resultate hinzuweisen.

Von welchem Interesse es ist, die rabische Infection in kurzer Zeit mit Sicherheit diagnosticiren zu können, speciell in Betreff der den Menschen anfallenden Thiere, leuchtet von selbst ein, und ich brauche nicht viel Worte zu verschwenden, um es darzuthun. Bewiesen wird es uns durch die zahlreichen eifrigen Bemühungen vieler hervorragenden Forscher, die bestrebt waren, in gewissen eigenthümlichen Veränderungen des Nervensystems ein Mittel zur Feststellung dieser Krankheit ausfindig zu machen; klar und deutlich hervortretend wird auch die Tragweite einer solchen schnellen Diagnose der Tollwuth durch die überaus grosse Anzahl von Personen, die jährlich zu Tausenden nach den antirabischen Instituten wandern, um daselbst Schutz und Hülfe zu suchen gegen eine Infection, die erst nach langer Zeit mit Sicherheit nachzuweisen ist.

Mit diesem hochpraktischen Ziel vor Augen habe ich in dieser Zeitperiode meine Untersuchungen vervielfältigt und glaube nun, es sei mit der Bekanntmachung der hierbei erzielten Ergebnisse — die zu meiner grossen Freude von einem meine Erwartungen übertreffenden Erfolge gekrönt worden — nicht länger zu zögern.

Ich halte es hier für meine Pflicht, an die verehrtesten Herren Collegen, die mir die zur Ausführung meiner Untersuchungen nöthigen Mittel freundlichst verschafft haben, ein dankbares Wort zu richten.

Den Herren Dr. Segré (Director des antirab. Instituts zu Mailand), Dr. Baschieri (Director des antirab. Instituts zu Faenza), Prof. Fermi, (Director des antirab. Instituts zu Sassari), Dr. Daddi (vom antirab. Institut zu Florenz), die mir sämmtlich das Material ihrer Institute gütigst zur Verfügung gestellt und mir auch bereitwilligst die Ergebnisse ihrer einschlägigen Untersuchungen, sowie alle möglichen die einzelnen Fälle betreffenden Aufschlüsse haben zukommen lassen, statte ich hiermit meinen verbindlichsten Dank ab.

Mit diesem werthvollen Beistand ist es mir möglich gewesen, ein Material von 88 verdächtigen Thieren zusammen zu bringen,[1] die den

[1] Den in der Sitzung vom 14. Juli d. J. der Società Medica di Pavia mitgetheilten Fällen kann ich jetzt auch das Resultat der an noch anderen wüthenden

verschiedenen Instituten behufs Feststellung der Krankheit zugesendet worden waren.

Diese Thiere, fast lauter Hunde, hatten grösstentheils Menschen angefallen und gebissen.

Nebenbei sei hier bemerkt, dass das Resultat der einzelnen Untersuchungen von mir stets viele Tage vorher mitgetheilt worden, bevor ich noch von dem Erfolge der an den erwähnten Instituten ausgeführten Inoculationen und der hierbei gestellten Diagnose Kenntniss gehabt.

Die Fälle, die es mir gestattet haben, die typischen parasitären Formen zur Anschauung zu bringen, habe ich stets entschieden als Wuthfälle diagnosticirt; bei jenen hingegen, wo die Untersuchung bezüglich des Vorhandenseins des Parasiten negativ ausgefallen war, habe ich mich darauf beschränkt, das Resultat mitzutheilen, ohne mich darüber irgendwie auszusprechen.

Von den 88 mir zugeschickten Thieren habe ich bei 75 das Ammonshorn — fast immer zusammen mit Theilen anderer Gegenden — untersuchen können; bezüglich der übrigen 13 stand das Ammonshorn nicht zu meiner Verfügung.

Von den 75 Fällen waren drei (siehe Uebersichtstabelle Nr. 32, 79 und 83) im Institut nicht diagnosticirt worden, theils mit Rücksicht darauf, dass wegen bereits eingetretener Fäulniss des Nervensystems des verdächtigen Thieres die Versuchskaninchen nach wenigen Tagen an der durch die Verunreinigung des Impfmaterials verursachten Infection zu Grunde gegangen (Nr. 32), theils deshalb, weil die Probeimpfungen gar nicht ausgeführt worden waren (Nr. 79 und 83).

In Betreff dieser drei Thiere werde ich nur nebenbei erwähnen, dass der Hund Nr. 32 6 Personen gebissen hatte; es gelang mir im Ammonshorn desselben endocelluläre, typische Formen des Parasiten zu constatiren und ohne Weiteres festzustellen, dass das Thier sicherlich wuthkrank war.

Von den übrigen 72 haben es mir 47 gestattet, den von mir beschriebenen Mikroorganismus in den Zellen des Ammonshorns zur Wahrnehmung zu bringen; bei den übrigen 25 aber ist mir dies nicht möglich gewesen.

Unter den 47 Fällen, die ich auf Grund des parasitären Befundes als sicher wuthkranke diagnosticirt hatte, war bei 46 die am Institut gestellte Diagnose ebenfalls positiv ausgefallen: bei allen hatten die an den

---

Strassenhunden angestellten Untersuchungen hinzufügen. Einen Theil derselben hatte ich damals nicht berücksichtigen können, weil mir das Ergebniss der Probeimpfungen noch unbekannt war; wieder andere habe ich erst nach der Sitzung zugeschickt bekommen; da sie nun der Controle der biologischen Probe bereits unterzogen worden sind, so halte ich es für angezeigt, dieselben vorzuführen.

Versuchsthieren ausgeführten Inoculationen das classische Bild der Krankheit zur Folge gehabt.

In einem einzigen Falle (Hund Nr. 25) ist die Diagnose des Institut Pasteur zu Mailand eine negative gewesen, wiewohl ich im Nervensystem des wuthverdächtigen Thieres den specifischen Erreger der Infection beobachtet hatte. Diese Diagnose erschien durch den Umstand begründet, dass von den zwei in die vordere Augenkammer inoculirten Kaninchen das eine am zweiten Tage starb, das andere hingegen stets gesund blieb.

Bezüglich der anderen 25 verdächtigen Thiere, bei denen ich den Parasiten im Ammonshorn nicht zu Gesicht bekommen habe, wurde für 21 derselben durch die biologische Probe die rabische Infection ausgeschlossen; für die übrigen vier war hingegen die Diagnose des Instituts eine positive.

Ich halte es wohl kaum für nöthig, beim Hunde Nr. 25 länger zu verweilen, bei dem trotz dem Vorhandensein des specifischen Mikroorganismus die Inoculationen keine Diagnose der Hundswuth zugelassen haben. Der Umstand, dass ein einziges mit dem verdächtigen Nervensystem in die Vorderkammer inoculirte Kaninchen die Operation überlebt hat, genügt gewiss nicht, um — dem parasitären Befund gegenüber — die Tollwuth bei diesem Hunde auszuschliessen, da es bekanntlich vorkommen kann — obwohl sehr selten —, dass manches Kaninchen der ihm auf diesem Wege beigebrachten Infection auch widersteht.

Vielmehr scheint mir dieser Umstand die Genauigkeit der zu diagnostischen Zwecken angestellten Forschung nach der Gegenwart des Parasiten in's Licht zu stellen, da ein positiver Befund im Nervensystem des verdächtigen Thieres zu einem sicheren Ausspruch berechtigt; bleibt hingegen, wie dies zuweilen geschehen kann, nur ein einziges Versuchsthier unter Beobachtung, so wird man in gewissen Fällen ganz perplex, wenn es sich darum handelt, ein sofortiges Urtheil zu fällen, das dazu noch ein irriges sein kann.

Eine grössere Beachtung verdienen dagegen die 4 Fälle, bei denen die — nur an Kleinhirn und Ammonshorn unternommene — Aufsuchung des Parasiten erfolglos geblieben, während in den Tagebüchern der einzelnen Institute diese Thiere als wuthkrank eingetragen sind.

Auf Grund der mir von Seiten der Herren Dr. Segré und Baschieri zugekommenen Angaben und der Controlen, die dadurch möglich gemacht wurden, bin ich nun in der Lage, bei zwei dieser Thiere (Nr. 50. und 56) die rabische Infection mit aller Entschiedenheit ausschliessen zu können. Mit dem Nervensystem des Hundes Nr. 50 (Bellusco) waren zwei Versuchsthiere in die Vorderkammern inoculirt worden; das eine derselben wurde am Morgen des 15. Tages todt aufgefunden, ohne dass es in den vorher-

gehenden Tagen irgend welche Symptome gezeigt hätte; das zweite blieb am Leben.

Da mir einige Stücke des Nervensystems des Kaninchens unter Glycerin zur Verfügung gestellt worden waren, so habe ich damit Inoculationen an einer weiteren Reihe von Thieren vorgenommen. Es ergab sich in der auffälligsten Weise, dass das Kaninchen nicht an Tollwuth zu Grunde gegangen war, denn die Impfungen fielen völlig negativ aus.

Dieser überzeugende Beweis im Verein mit dem Umstande, dass der Hund nur deshalb getödtet worden, weil er einen Radfahrer angefallen hatte und einem zweiten nachgerannt war, ohne vorher irgend welche charakteristische Wuthsymptome gezeigt zu haben, scheint mir wohl dazu zu berechtigen, die rabische Infection bei diesem Thiere ohne Weiteres auszuschliessen.

Mit dem Nervengewebe des Hundes Nr. 56 (Fusignano), über den dem Institut sehr unvollständige Angaben zugekommen waren, wurden zwei Kaninchen inoculirt: das eine subdural, das andere in die vordere Augenkammer. Das erste starb 42 Tage darauf und scheint früher keine Lähmungserscheinungen je gezeigt zu haben; das zweite Kaninchen blieb hingegen bei guter Gesundheit.

Obwohl es mir nicht möglich gewesen ist, wie für den vorhergehenden Fall eine Gegenprobe der Impfungen auszuführen, so wurde mir doch durch die Bereitwilligkeit des Hrn. Dr. Baschieri die Gelegenheit verschafft, das Ammonshorn und das Kleinhirn des verdächtigen Kaninchens zu untersuchen. In keiner dieser Gegenden ist es mir gelungen, die endocellulären Formen des Parasiten zu entdecken, die in diesen Theilen des Nervensystems eines subdural inoculirten Kaninchens niemals vermisst werden, wenn die Incubation der Krankheit länger als 13 bis 14 Tage gedauert hat.

Der Tod nur des einen Kaninchens, die mit Rücksicht auf die Impfmethode gar lange Dauer der Incubation, das Fehlen der charakteristischen Symptome und des specifischen Parasiten in jenen Gegenden des Kaninchens, in denen, bei Tollwuth und subduraler Injection, der Mikroorganismus constant vorkommt, schliesslich die Zurückhaltung, womit am Institut die Diagnose formulirt worden: dies Alles gestattet uns auch für diesen Fall auszuschliessen, dass der Hund thatsächlich wuthkrank gewesen ist.

Es erübrigt nur noch, die zwei anderen verdächtigen Thiere, d. i. die Hunde Nr. 48 (Bosnasco) und Nr. 70 zu besprechen. Beide waren sicherlich wuthkrank, dies muss jedenfalls angenommen werden, sowohl auf Grund des von den Herren Directoren der betreffenden Institute mir Mitgetheilten — die Impfungen hätten sämmtlich das classische Bild der Tollwuth zur Folge gehabt — als auch deshalb, weil die von mir vorgenommene Prüfung des Nervensystems der in Folge der Probeimpfungen

gestorbenen Kaninchen das Vorhandensein des specifischen Parasiten in den verschiedenen Gegenden ergeben hat.

Der Hund aus Bosnasco (Nr. 48) hatte keinerlei Wuthsymptome aufgewiesen und auch keinen Menschen gebissen; nur hatte derselbe seinem Herrn gegenüber eine seltsame Veränderung seines Benehmens gezeigt; im Zweifel und aus Furcht vor der Tollwuth wurde er mit Strichnin vergiftet und der Kopf an das Institut zu Mailand geschickt. Das negative Resultat meiner Untersuchung darf daher nicht wundern, sobald man diese Umstände sowie das im ersten Theile meiner Mittheilung Erwähnte gehörig berücksichtigt: es fehlten in diesem Falle die endocellulären Formen des Parasiten, weil die Krankheit sich noch in ihrer Incubationsperiode befand, und der Mikroorganismus in die Nervenzellen noch nicht eingedrungen war.

Ganz anders verhält es sich mit dem Fall Nr. 70 (Hund, Eigenthümer Dalle Fabbriche).

Das Thier hatte zwei Personen gebissen; unter Beobachtung gehalten, war es 2 Tage darauf unter den Erscheinungen der typischen Tollwuth gestorben. In seinem Nervensystem, bezw. in irgend einer Partie desselben musste gewiss der Mikroorganismus in seinen charakteristischen endocellulären Formen vorhanden sein. Leider habe ich nur das Ammonshorn und das Kleinhirn untersuchen können, welche beide ein negatives Resultat ergaben. Offenbar hatte bei diesem Subject eine abnorme Localisation der endocellulären Formen des Parasiten stattgefunden, ein zwar seltener — unter 53 Strassenhunden der einzige — aber auch bei experimenteller Tollwuth möglicher Fall, wie ich dies im ersten Abschnitt dieser Mittheilung bereits erwähnt habe.

Ich bin überzeugt, dass, wenn ich auch Stücke noch anderer Gegenden — Hirnrinde, Brücke, Bulbus, Spinalganglien — zu meiner Verfügung gehabt hätte, die Formen des Mikroorganismus zur Anschauung gebracht worden wären, und die Diagnose hätte sich mit ebenso grosser Sicherheit stellen lassen, wie bei den übrigen Thieren.

Will man nun alle diese Resultate kurz zusammenfassen, so sehen wir, dass unter 75 verdächtigen Thieren 52 sicher wuthkrank waren; bei den übrigen 23 muss hingegen Tollwuth ausgeschlossen werden.

Bei den 52 wuthkranken Hunden hat die Ermittelung des Parasiten es gestattet, die Diagnose bei 50 derselben zu stellen, und zwar durch blosse Untersuchung des Ammonshorns; bei den zwei Fällen, für welche dieselbe nicht möglich gewesen, hatte bei dem einen der specifische Mikroorganismus die endocellulären Formen wahrscheinlich noch nicht erreicht, und zwar deshalb, weil die Krankheit noch nicht zum Ausbruch gekommen

war; beim anderen war die Localisation des Parasiten ohne Zweifel eine von der Regel abweichende.

Diese Möglichkeit einer Vertheilungsanomalie wird in der Praxis wohl berücksichtigt werden müssen.

Ich muss hier aber noch erwähnen, dass für die Mehrzahl der obigen 52 Fälle eine sichere Diagnose auch durch Untersuchung noch anderer Gegenden des Nervensystems, speciell des Kleinhirns, und zwar bei einigen Thieren leicht, bei anderen hingegen mit einiger Mühe hätte gestellt werden können.

Wie nothwendig, ja nahezu unerlässlich die Untersuchung des Ammonshorns ist, geht aber aus der Prüfung der übrigen 13 Thiere, bei denen diese Gegend nicht zur Untersuchung gelangte, recht deutlich hervor.

Bei diesen ist es nur in drei Fällen möglich gewesen, typisch parasitäre Formen in den untersuchten Stücken anzutreffen; bei den übrigen zehn blieb die am Kleinhirn und anderen Gegenden angestellte Untersuchung ganz ohne Erfolg, und doch gelang es biologisch festzustellen, das fünf dieser Thiere sicher wuthkrank waren.

Wir interessant diese Thatsachen sind, brauche ich nicht erst zu beweisen, auch werde ich keine Erklärung derselben versuchen, da sie weiter nichts als eine Wiederholung und eine Bestätigung dessen darstellen, was ich durch das Studium der im Laboratorium erzeugten Tollwuth habe feststellen können.

Vorliegende Untersuchungen, die, so viel ich glaube, in Bezug auf Richtigkeit und Genauigkeit wohl kaum etwas zu wünschen übrig lassen, berechtigen mich nun zu behaupten, dass bei den Thieren, welche auf natürlichem Wege an Tollwuth erkrankt sind und die Symptome derselben gezeigt haben, der specifische Mikroorganismus der Infection in den Zellen des Ammonshorns — und ausserdem noch in jenen anderer Theile — nahezu beständig vorhanden ist; nur in seltenen Fällen gelingt dessen Wahrnehmbarmachung in dieser Gegend nicht; dann aber ist er in anderen Theilen des Nervensystems localisirt.

Diese von mir erzielten Resultate liefern überdies noch den deutlichen Beweis, dass die Ermittelung des specifischen Parasiten uns ein sicheres Verfahren an die Hand giebt zur Diagnosticirung der Tollwuth in den meisten in der Praxis vorkommenden Fällen.

Fast immer wird auch nur das Ammonshorn allein die Feststellung der Infection ermöglichen; auf diese Gegend wird deshalb zunächst die Untersuchung zu richten sein.

Gelingt es, in derselben den von mir beschriebenen Mikroorganismus in seinen typischen Formen und seiner eigenthümlichen Structur zur

Wahrnehmung zu bringen, so wird es gestattet sein, die Diagnose entschieden auf Wuth zu stellen und hierbei von jedem weiteren Nachweis abzusehen.

Hat die Untersuchung keinen positiven Erfolg ergeben, so müssen die anderen Theile des Nervensystems sorgfältig geprüft werden; ist auch diese Prüfung negativ ausgefallen, so wird auch der Gedanke, dass das Thier nicht wuthkrank gewesen, gerechtfertigt erscheinen können. Doch wird es stets angezeigt sein, in solchen bezüglich des Vorhandenseins von endocellulären Formen des Parasiten negativen Fällen Probeimpfungen an Versuchsthieren vorzunehmen, da es niemals möglich sein wird, von vornherein auszuschliessen, dass das wuthverdächtige Thier sich in jener Incubationsperiode der Krankheit befindet, in der, trotzdem dass sein Speichel die Virulenz bereits erlangt hat, die im Innern der Zelle zur Entwickelung gelangenden Stadien des Mikroorganismus im Nervensystem noch immer fehlen.

Ich mache jedoch darauf aufmerksam, dass in der Praxis derartige Fälle recht selten sein dürften und es daher fast immer gelingen wird, durch Ermittelung des Parasiten die Infection eben dann nachzuweisen, wenn deren Feststellung sich als nothwendig erweist, um unverzüglich zur Behandlung der verletzten Individuen schreiten zu können.

Mit Hülfe der neuen Kriterien wird es möglich werden — wenn das verdächtige Thier wirklich wuthkrank ist —, sich rasch und sicher auszusprechen, was den gegenwärtig üblichen Methoden gegenüber als ein grosser Vortheil erscheinen muss.[1]

Ein solches sicheres Urtheil wird ferner auch dann möglich sein, wenn die bereits der Fäulniss anheimgefallene Leiche des verdächtigen Thieres bedenkliche Schwierigkeiten entgegenstellt, und die biologische

---

[1] Die Natur und der Zweck vorliegender Arbeit gestatten mir nicht, auf die verschiedenen, auf den histologischen Veränderungen des Nervengewebes beruhenden Methoden zur Diagnosticirung der Tollwuth näher einzugehen. Ich werde mich somit darauf beschränken, nur das in Erinnerung zu bringen, was von einer Reihe tüchtiger Forscher dargethan worden ist, dass nämlich auch die von van Gehuchten und von Nelis als pathognomisch für Tollwuth gehaltenen Veränderungen keine derartigen sind, dass deren Vorhandensein eine sichere Diagnose der Krankheit bezw. ein sofortiges Ausschliessen derselben gestatten könnte. Höchstens berechtigen diese Veränderungen zu einem Urtheil über die Wahrscheinlichkeit, welche letztere eine grössere wird, wenn dieselben wahrnehmbar sind. Einen Beweis hierfür liefert der Umstand, dass man an den antirabischen Instituten die histologische Untersuchung nach den Vorschriften der beiden hervorragenden belgischen Forscher zwar stets durchführt, aber doch bis jetzt niemals unterlassen hat, daneben auch die Probe der Inoculationen an Versuchsthieren anzustellen.

Probe zahlreiche Experimente, grosse Opfer an Thieren und viel Zeit zu deren Ausführung erfordert.

Auf Grund dieser Erwägungen, sowie aus rein wissenschaftlichen Gründen zögere ich nicht, die Einführung des die Ermittelung des Parasiten bezweckenden Verfahrens in der ärztlichen Praxis vorzuschlagen.

Auch bei der Mittheilung dieser Reihe meiner Untersnchungen habe ich mich streng an die wahrgenommenen Thatsachen gehalten.

Es geht aus diesen letzteren klar und deutlich hervor, dass meine — wenn auch relativ neueren — Forschungen nicht nur ein grosses theoretisches Interesse darbieten, sondern auch wichtige, unmittelbare Anwendungen bereits gefunden haben. Ich kann zum Schlusse nur nochmals den Wunsch aussprechen, den ich schon gelegentlich meiner ersten Mittheilung geäussert habe: es mögen nämlich meine Untersuchungen in grossem Maassstabe wiederholt und einer sorgfältigen Nachprüfung unterzogen werden, damit, nach erkannter Richtigkeit derselben, sie auch zum allgemeinen Wohl verwerthet werden.

Uebersichts-Tabelle der bei Untersuchung des Nervensystems von 88 wuthverdächtigen Thieren erzielten Resultate.

Fortl. Nr.	Species u. Provenienz des verdächtigen Thieres	Antirab. Institut, von dem die Stücke zugesendet wurden	Tag des Eintreffens des Materials	Ergebn. der Untersuch. i. Bezug auf Vorhanden-sein d. spec. Parasiten	Diagnose, gestellt im Inst., v. dem die Stücke zugesendet wurden	Anmerkungen
1	Hund aus S. Miniato (Provinz Florenz)	Institut Florenz	1902 Mai	positiv im Kleinhirn	positiv	Ammonshorn nicht untersucht.
2	Hund a. Castel di Poggio (Prov. Florenz)	desgl.	1903 Januar	positiv im Ammons-horn	„	
3	Hund aus Brozzi (Prov. Florenz)	desgl.	desgl.	positiv im Ammonsh.	„	
4	Hund, Eigenth. Puliti (Florenz)	desgl.	desgl.	negativ im Ammonsh.	negativ	
5	Hund aus Acquanegra (Prov. Cremona)	Institut Mailand Nr. 45	1. April	negativ im Kleinhirn	„	Ammonshorn nicht untersucht. Die Stücke waren dem Institut im Glycerin zuge-sendet worden.
6	Katze aus Malnate (Prov. Mailand)	desgl. Nr. 46	4. „	positiv im Kleinhirn	positiv	Ammonshorn nicht untersucht.
7	Hund aus Mailand	desgl. Nr. 47	3. „	negativ im Kleinhirn	negativ	desgl.
8	Hund aus Vologno (Prov. Cremona)	desgl. Nr. 48	10. „	positiv im Ammonsh.	positiv	
9	Hund aus Ferno (Prov. Mailand)	desgl. Nr. 49	11. „	desgl.	„	
10	Hund aus Terevenzuolo (Prov. Verona)	desgl. Nr. 50	11. „	desgl.	„	
11	Hund aus Albiolo (Prov. Como)	desgl. Nr. 51	17. „	negativ im Kleinhirn	„	desgl.
12	Katze aus Ternate (Prov. Como)	desgl. Nr. 52	17. „	desgl.	„	desgl.
13	Hund aus S. Damiano al Colle (Prov. Pavia)	desgl. Nr. 53	20. „	positiv im Ammonsh.	„	
14	Hund aus Gavirate (Prov. Como)	desgl. Nr. 54	25. „	desgl.	„	
15	Hund aus Monsummano (Prov. Lucca)	Institut Florenz	25. „	desgl.	„	
16	Hund aus Carezzo (Prov. Como)	Institut Mailand Nr. 55	27. „	desgl.	„	
17	Katze aus Mailand	desgl. Nr. 56	27. „	negativ im Kleinhirn	negativ	desgl.

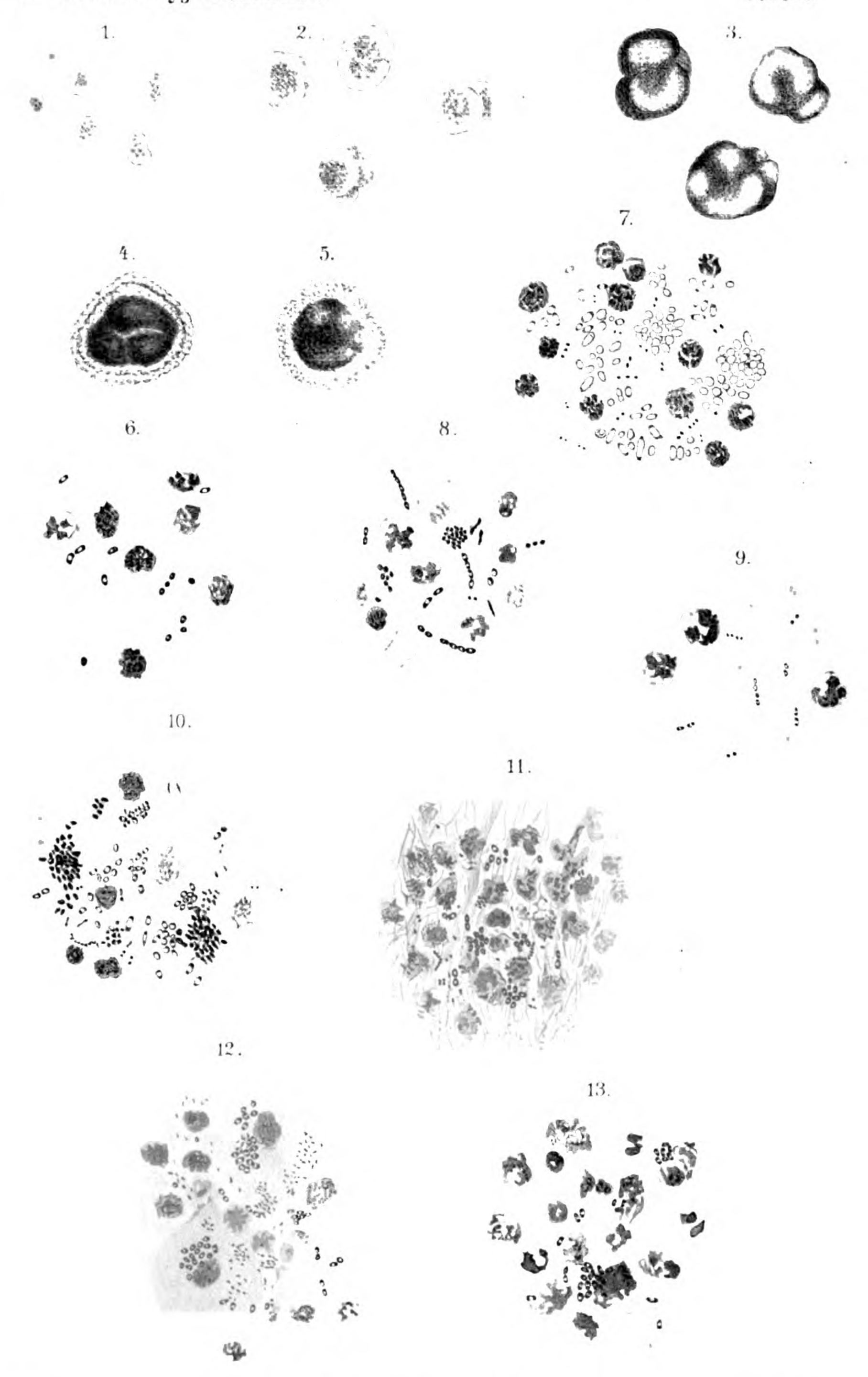
Fortl. Nr.	Species u. Provenienz des verdächtigen Thieres	Antirab. Institut, von dem die Stücke zugesendet wurden	Tag des Eintreffens des Materials	Ergebn. der Untersuch. i. Bezug auf Vorhandensein d. spec. Parasiten	Diagnose, gestellt im Inst., v. dem die Stücke zugesendet wurden	Anmerkungen
18	Hund aus Camaiore (Prov. Lucca)	Institut Florenz	28. April	positiv im Ammonsh.	positiv	
19	Hund aus Albizzate (Prov. Mailand)	Institut Mailand Nr. 57	29. "	negativ im Ammonsh.	negativ	
20	Hund aus Mamoiada (Prov. Sassari)	Institut Sassari	30. "	positiv im Ammonsh.	positiv	
21	Hund aus Sassari (Nr. 2)	desgl.	30. "	negativ im Kleinhirn	"	Von Kleinh. nur sehr klein. Stücke untersucht.
22	Hund aus Sassari (Nr. 3)	desgl.	30. "	negativ im Bulbus u. i. Rückenm.	negativ	Andere Gegenden nicht untersucht.
23	Katze aus Mailand	Institut Mailand	1. Mai	negativ im Ammonsh.	"	
24	Hund aus Cittiglio (Prov. Como)	desgl. Nr. 59	3. "	positiv im Ammonsh.	positiv	Im Institut wurden 2 Kaninchen in die Vorderkammer inoculirt: das eine starb am 2. Tage, das andere überlebte.
25	Hund aus Cologna Veneta (Prov. Verona)	desgl. Nr. 60	4. "	desgl.	negativ	
26	Hund aus Laveno (Prov. Como)	desgl. Nr. 62	7. "	desgl.	positiv	
27	Hund aus Sant'Antonio a Trebbia (Prov. Piacenza)	desgl. Nr. 63	7. "	negativ im Ammonsh.	negativ	
28	Hund aus Roncadelle (Prov. Brescia)	desgl. Nr. 64	7. "	desgl.	"	
29	Hund aus S. Giovanni Valdarno (Prov. Arezzo)	Institut Florenz	15. "	positiv im Ammonsh.	positiv	
30	Hund aus Cremeno (Prov. Como)	Institut Mailand Nr. 65	16. "	desgl.	"	
31	Hund aus Bagnolo S. Vito (Prov. Mantova)	desgl. Nr. 66	16. "	negativ im Ammonsh.	negativ	
32	Hund aus Agazzano (Prov. Piacenza)	desgl. Nr. 67	16. "	positiv im Ammonsh.	—	Diagn. nicht im Institut gestellt. Wegen Fäuln. d. Materials starb das eine der in die Vorderkammer inoc. Kan. am 2., d. and. am 4. Tage. Der Hund hatte 6 Pers. gebissen.

Fortl. Nr.	Species u. Provenienz des verdächtigen Thieres	Antirab. Institut, von dem die Stücke zugesendet wurden	Tag des Eintreffens des Materials	Ergebn. der Untersuch. i. Bezug auf Vorhandensein d. spec. Parasiten	Diagnose, gestellt im Inst., v. dem die Stücke zugesendet wurden	Anmerkungen
33	Hund aus Piacenza	Institut Mailand Nr. 69	21. Mai	negativ im Ammonsh.	negativ	
34	Hund aus Trenno (Prov. Mailand)	desgl. Nr. 70	21. „	desgl.	„	
35	Hund aus Galliate (Prov. Como)	desgl. Nr. 71	23. „	desgl.	„	
36	Hund aus Faenza (Prov. Ravenna)	Institut Faenza Nr. 43	26. „	positiv im Ammonsh.	positiv	
37	Hund aus Sarsina (Prov. Forlì)	desgl. Nr. 44	26. „	negativ	negativ	nur einige Stücke der Hirnbasis untersucht
38	Hund a. Maggiate Sup. (Prov. Novara)	Institut Mailand Nr. 72	27. „	negativ im Ammonsh.	„	
39	Hund aus Rimini (Prov. Forlì)	Institut Faenza Nr. 45	27. „	positiv im Ammonsh.	positiv	
40	Hund aus Brescia	Institut Mailand Nr. 73	29. „	negativ im Ammonsh.	negativ	
41	Hund aus Gallarate (Prov. Mailand)	desgl. Nr. 74	2. Juni	positiv im Ammonsh.	positiv	
42	Hund aus Pollenza (Prov. Macerata)	Institut Faenza Nr. 47	3. „	desgl.	„	
43	Hund aus Albiolo (Prov. Como)	Institut Mailand Nr. 77	4. „	negativ im Ammonsh.	negativ	
44	Hund aus Morimondo (Prov. Mailand)	desgl. Nr. 78	4. „	positiv im Ammonsh.	positiv	
45	Hund aus Mercurago (Prov. Novara)	desgl. Nr. 79	5. „	negativ im Ammonsh.	negativ	
46	Hund aus Mezzomonte	Institut Florenz	5. „	desgl.	„	
47	Hund aus Gallarate (Prov. Mailand)	Institut Mailand Nr. 80	6. „	desgl.	„	Der Hund war m. Strychnin vergiftet worden, da seit einigen Tag. dessen Benehmen dem Hrn. als ein ungewöhnliches erschienen war. Niemand von ihm gebissen.
48	Hund aus Bosnasco (Prov. Pavia)	desgl. Nr. 81	6. „	desgl.	positiv	(wie bei 47)

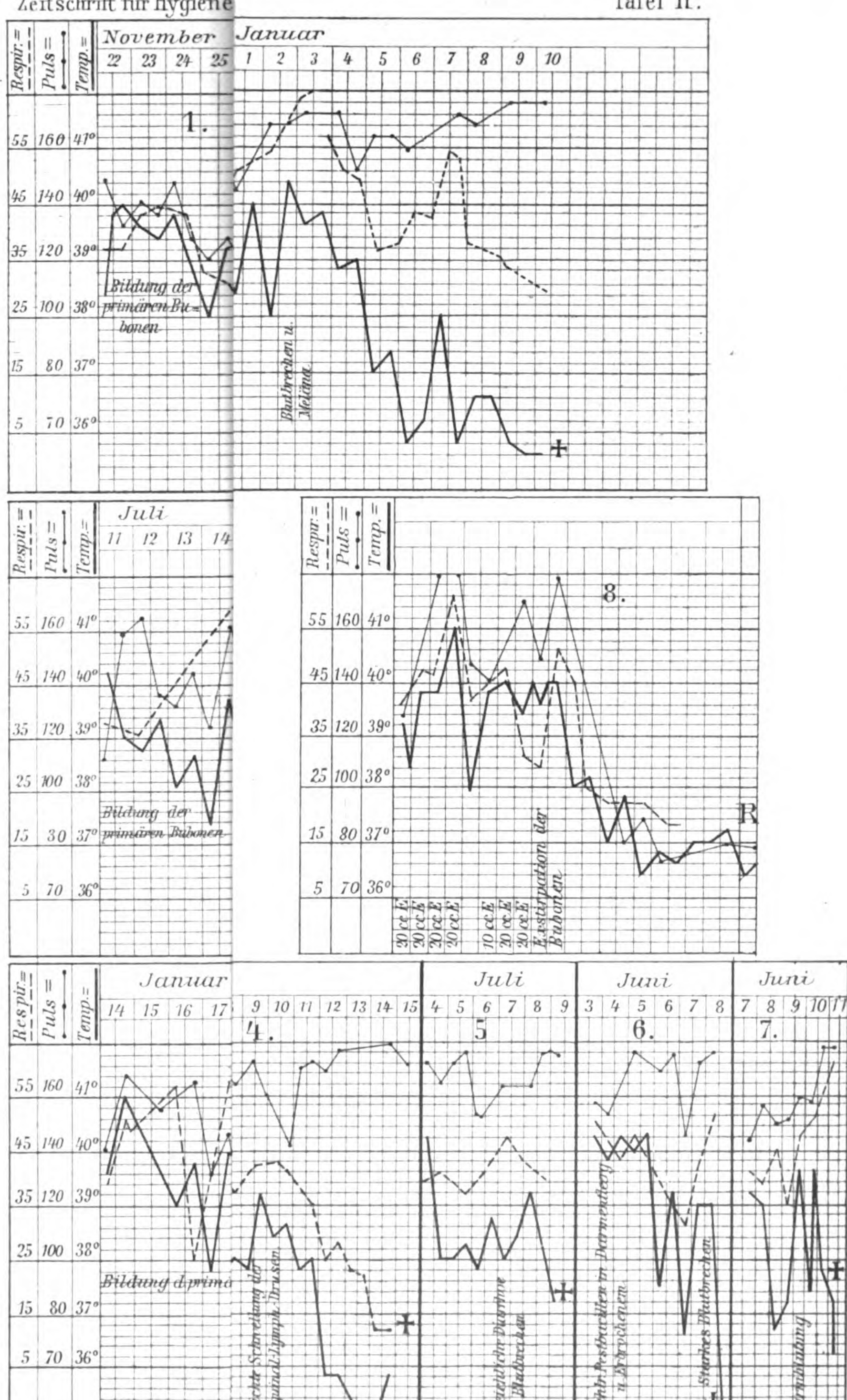
Fortl. Nr.	Species u. Provenienz des verdächtigen Thieres	Antirab. Institut, von dem die Stücke zugesendet wurden	Tag des Eintreffens des Materials	Ergebn. der Untersuch. i. Bezug auf Vorhandensein d. spec. Parasiten	Diagnose, gestellt im Inst., v. dem die Stücke zugesendet wurden	Anmerkungen
49	Hund aus Gallarate (Prov. Mailand)	Institut Mailand Nr. 83	9. Juni	positiv im Ammonsh.	positiv	
50	Hund aus Bellusco (Prov. Mailand)	desgl. Nr. 84	9. „	negativ im Ammonsh.	„	Im Institut wurden 2 Kaninchen in die Vorderkammer inocul., das eine wurde am 15. Tage todt gefunden, das andere überlebte.
51	Hund a. Castellucchio (Prov. Mantova)	desgl. Nr. 86	10. „	negativ im Kleinhirn	„	Ammonshorn nicht untersucht.
52	Hund aus Jerago (Prov. Mailand)	desgl. Nr. 87	11. „	positiv im Ammonsh.	„	
53	Hund aus Gozzano (Prov. Novara)	desgl. Nr. 88	13. „	desgl.	„	
54	Hund aus Sogliano al Rubicone (Prov. Forlì)	Institut Faenza Nr. 49	13. „	negativ im Ammonsh.	negativ	
55	Hund aus Seregno (Prov. Mailand)	Institut Mailand Nr. 89	14. „	positiv im Ammonsh.	positiv	
56	Hund aus Fusignano (Prov. Ravenna)	Institut Faenza Nr. 50	16. „	negativ im Ammonsh.	„ ?	Im Institut wurden 2 Kaninchen inoculirt: das eine subdural, das andere in die Vorderkammer. Das erste stirbt am 42. Tage ohne vorangehende Lähmungserscheinungen, das zweite überlebte.
57	Hund aus Goito (Prov. Mantova)	Institut Mailand Nr. 90	22. „	positiv im Ammonsh.	„	
58	Hund aus Sassari (Nr. 1)	Institut Sassari	22. „	positiv im Kleinhirn	„	Ammonshorn nicht untersucht.
59	Hund aus Sassari (Nr. 2)	desgl.	22. „	positiv im Ammonsh.	„	
60	Hund aus Osilo (Prov. Sassari)	desgl.	22. „	desgl.	„	
61	Hund aus Orgosolo (Prov. Sassari)	desgl.	22. „	negativ im Ammonsh.	negativ	

Fortl. Nr.	Species u. Provenienz des verdächtigen Thieres	Antirab. Institut, von dem die Stücke zugesendet wurden	Tag des Eintreffens des Materials	Ergebn. der Untersuch. i. Bezug auf Vorhandensein d. spec. Parasiten	Diagnose, gestellt im Inst., v. dem die Stücke zugesendet wurden	Anmerkungen
62	Hund aus Oniferi (Prov. Sassari)	Institut Sassari	22. Juni	negativ im Kleinhirn	negativ	Ammonshorn nicht untersucht.
63	Hund aus Sormano (Prov. Como)	Institut Mailand Nr. 93	1. Juli	negativ im Ammonsh.	„	
64	Hund aus Brescia	desgl. Nr. 94	3. „	positiv im Ammonsh.	positiv	
65	Hund aus Mornico Losana (Prov. Pavia)	desgl. Nr. 95	4. „	negativ im Ammonsh.	negativ	
66	Hund aus Dovadola (Prov. Florenz)	Institut Faenza Nr. 52	6. Juli	positiv im Ammonsh.	positiv	
67	Hund aus Faenza (Prov. Ravenna)	desgl. Nr. 53	6. „	desgl.	„	
68	Hund aus Meldola (Prov. Forlì)	desgl. Nr. 54	6. „	negativ im Ammonsh.	negativ	
69	Hund a. Meldola, Nr. 1 (Prov. Forlì)	desgl. Nr. 55	6. „	desgl.	„	
70	Hund, Eigenth. Frau C. Dalle Fabbriche	desgl. Nr. 56	6. „	desgl.	positiv	im Institut wurden 2 Kaninchen in die Vorderkammer inoculirt: das erste am 22. Tage unter d. typ. Lähmung gestorben; das zweite am 42. Tg. noch immer am Leben
71	Hund, Eigenth. Herr R. Raggi	desgl. Nr. 57	6. „	positiv im Ammonsh.	„	
72	Hund aus Galliate (Prov. Novara)	Institut Mailand Nr. 97	8. „	desgl.	„	
73	Hund aus Boca (Prov. Novara)	desgl. Nr. 98	8. „	desgl.	„	
74	Hund aus Bellano (Prov. Como)	desgl. Nr. 100	9. „	desgl.	„	
75	Hund aus Faenza (Prov. Ravenna)	Institut Faenza Nr. 58	11. „	desgl.	„	
76	Hund aus Rimini (Prov. Forlì)	desgl. Nr. 60	15. „	desgl.	„	
77	Hund aus Faenza (Prov. Ravenna)	desgl. Nr. 62	21. „	desgl.	„	

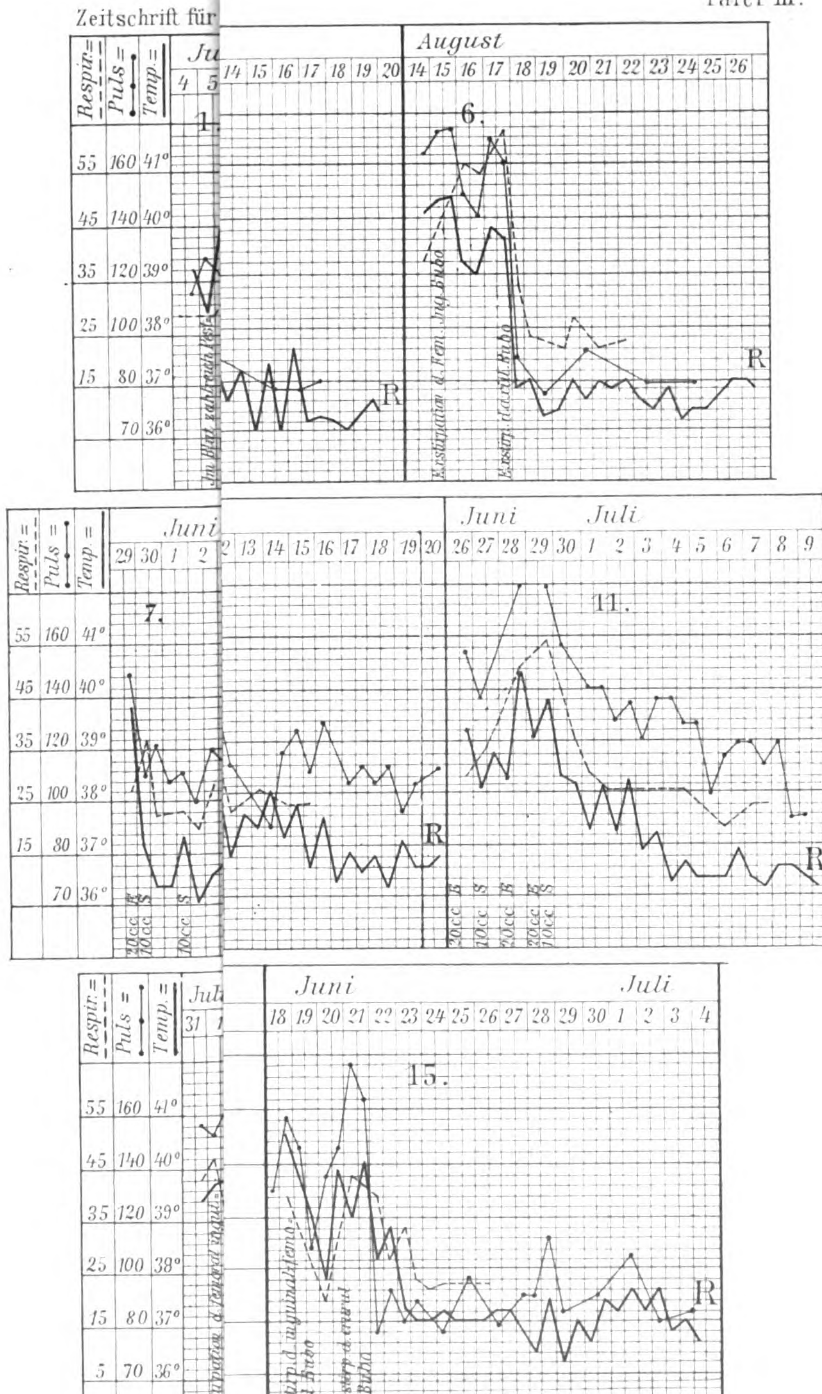
Fortl. Nr.	Species u. Provenienz des verdächtigen Thieres	Antirab. Institut, von dem die Stücke zugesendet wurden	Tag des Eintreffens des Materials	Ergebn. der Untersuch. i. Bezug auf Vorhandensein d. spec. Parasiten	Diagnose, gestellt im Inst., v. dem die Stücke zugesendet wurden	Anmerkungen
78	Hund aus S. Giuliano Milanese (Prov. Mailand)	Institut Mailand Nr. 103	22. Juli	positiv im Ammonsh.	positiv	
79	Hund aus Romano (Prov. Bergamo)	desgl. Nr. 105	27. „	desgl.	—	keine Einimpfungen an Thieren ausgeführt
80	Hund aus Russi (Prov. Ravenna)	Institut Faenza Nr. 63	26. „	desgl.	positiv	
81	Hund aus Marradi (Prov. Florenz)	desgl. Nr. 64	26. „	desgl.	„	
82	Hund aus Faenza (Prov. Ravenna)	desgl. Nr. 65	1. Aug.	desgl.	„	
83	Katze aus Lugo (Prov. Ravenna)	desgl. Nr. 66	1. „	desgl.	—	
84	Hund aus Lugo (Prov. Ravenna)	desgl. Nr. 67	1. „	desgl.	positiv	
85	Hund aus Bosisio (Prov. Como)	Institut Mailand Nr. 106	1. „	desgl.	„	
86	Hund aus Cinisello (Prov. Mailand)	desgl. Nr. 109	1. „	desgl.	„	
87	Hund aus Mede (Prov. Pavia)	Direct zugesandt v. D. C. Correggiari	9. „	desgl.	„	Diagnose sogleich möglich durch Untersuchung des Ammonshorn im frisch. Zustande
88	Hund aus Campione (Prov. Como)	Direct zugesandt v. Dr. C. Bezzola	10. „	desgl.	„	desgl.



Verlag Veit & Comp. Leipzig.



Lith. Anst. v. A. Funke, Leipzig


Respir. =
Puls =
Temp. =
55 160 41°
45 140 40°
35 120 39°
25 100 38°
15 80 37°
70 36°
August
14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26
1.
6.
R
Exstirpation d. Fem. Ing. Bubo
Juni
Juli
7.
11.
15.
26 27 28 29 30 1 2 3 4 5 6 7 8 9
18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 1 2 3 4

Respir. Puls Temp.

Januar
8 9 10 11 12 13

1.

55 160 41°
45 140 40°
35 120 39°
25 100 38°
15 80 37°
70 36°

Im Sputum Pestbacillen u. Fränkel'sche Diplococcen

Pneumorrhagie

Respir. Puls Temp.

Juli
4 5 6 7 8 9

6.

55 160 41°
45 140 40°
35 120 39°
25 100 38°
15 80 37°
70 36°

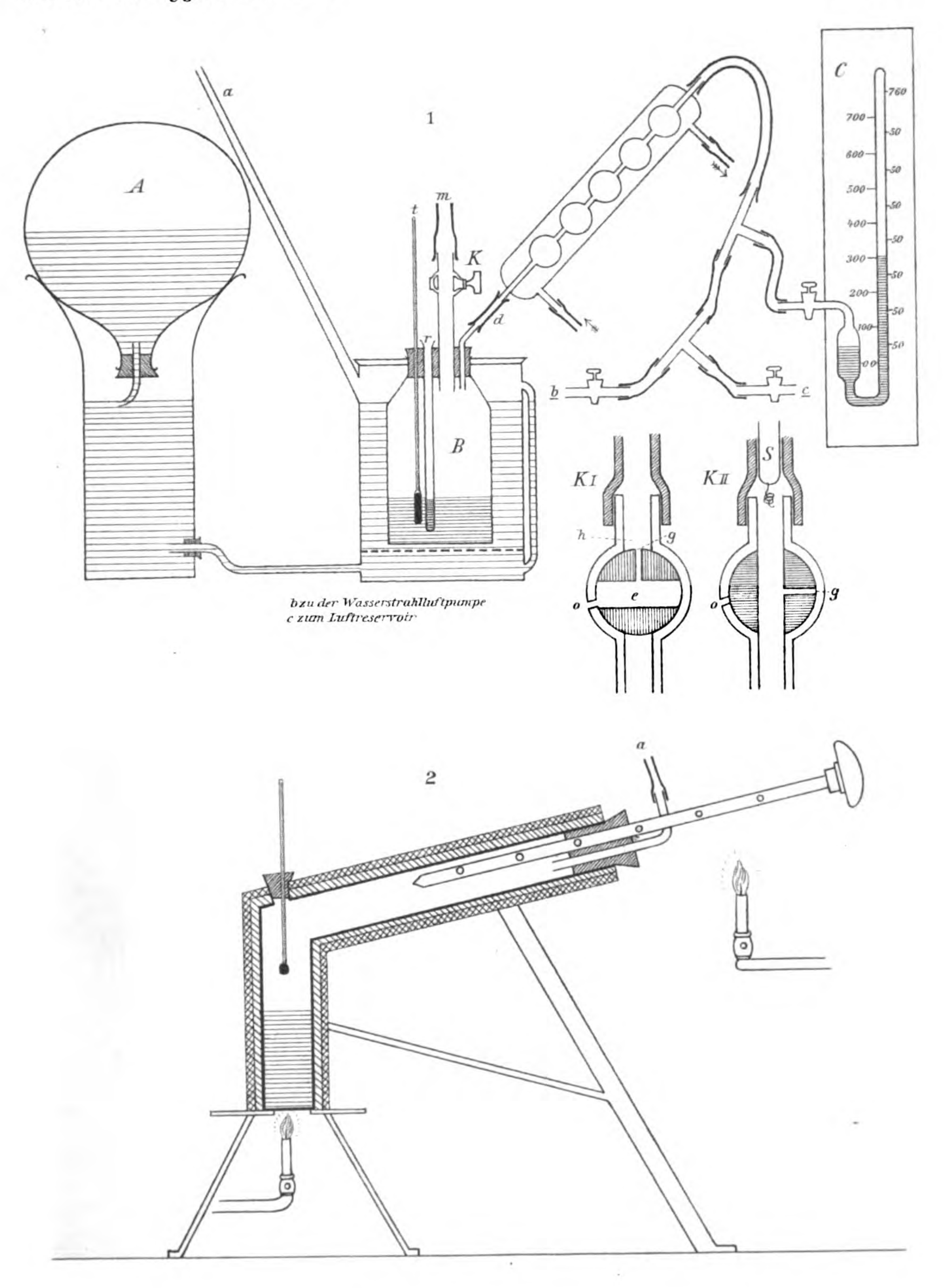
Erstirp. d. Bubo

Respir. Puls Temp.

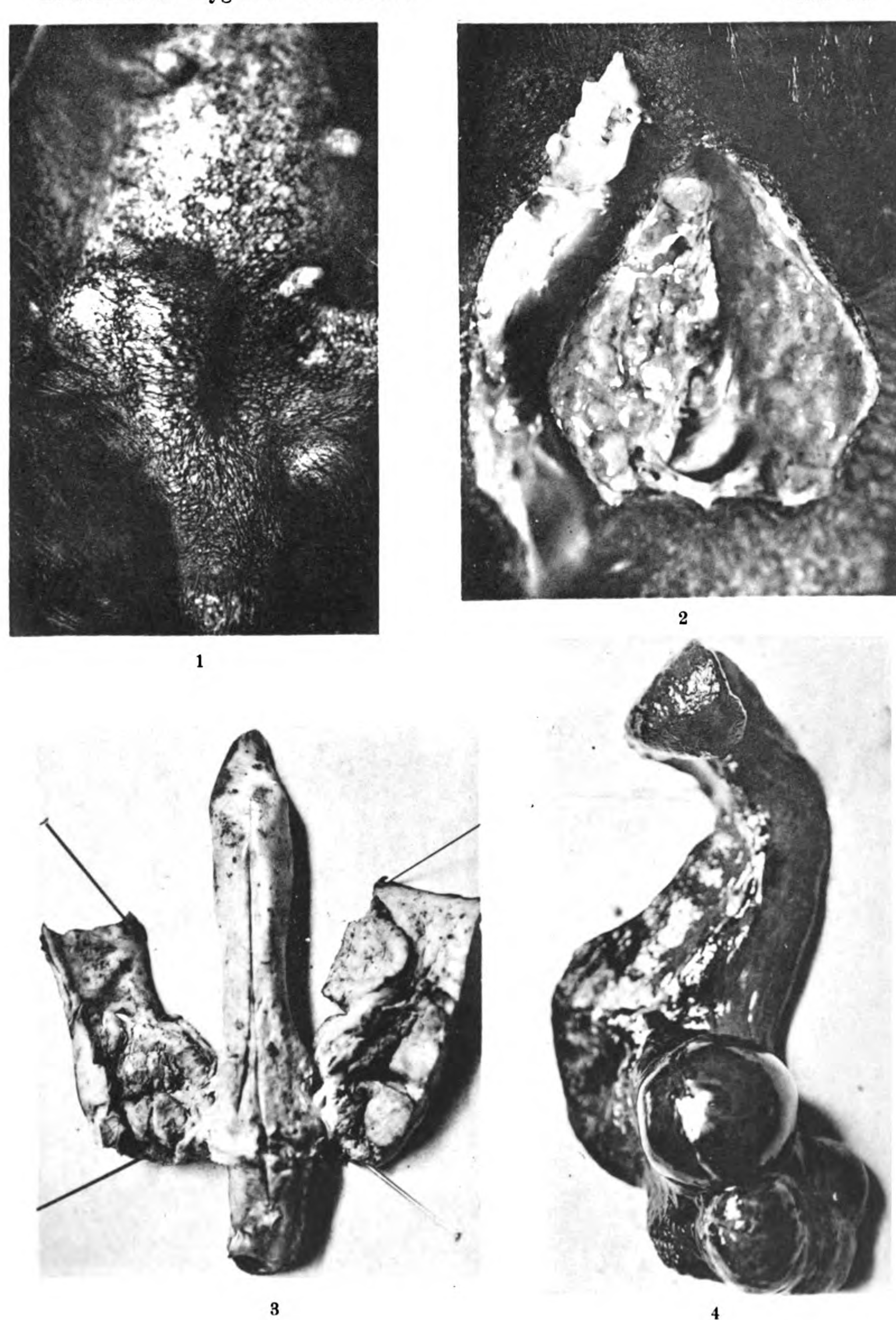
12 13

55 160 41°
45 140 40°
35 120 39°
25 100 38°
15 80 37°
70 36°

Exstirp. d. Bubo



Verlag Veit & Comp. Leipzig
Lith. Anst. v. E. A. Funke, Leipzig



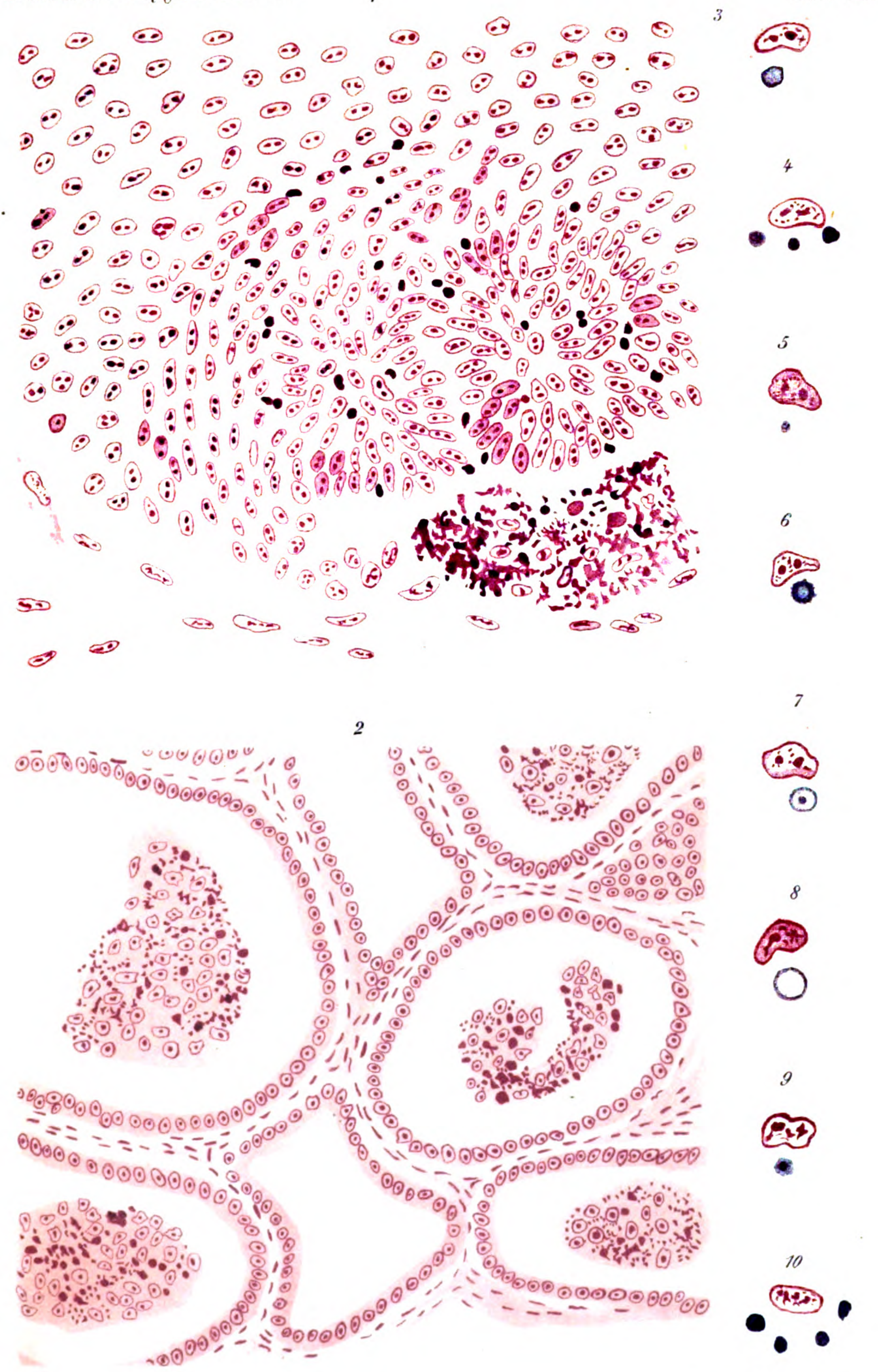
1

2

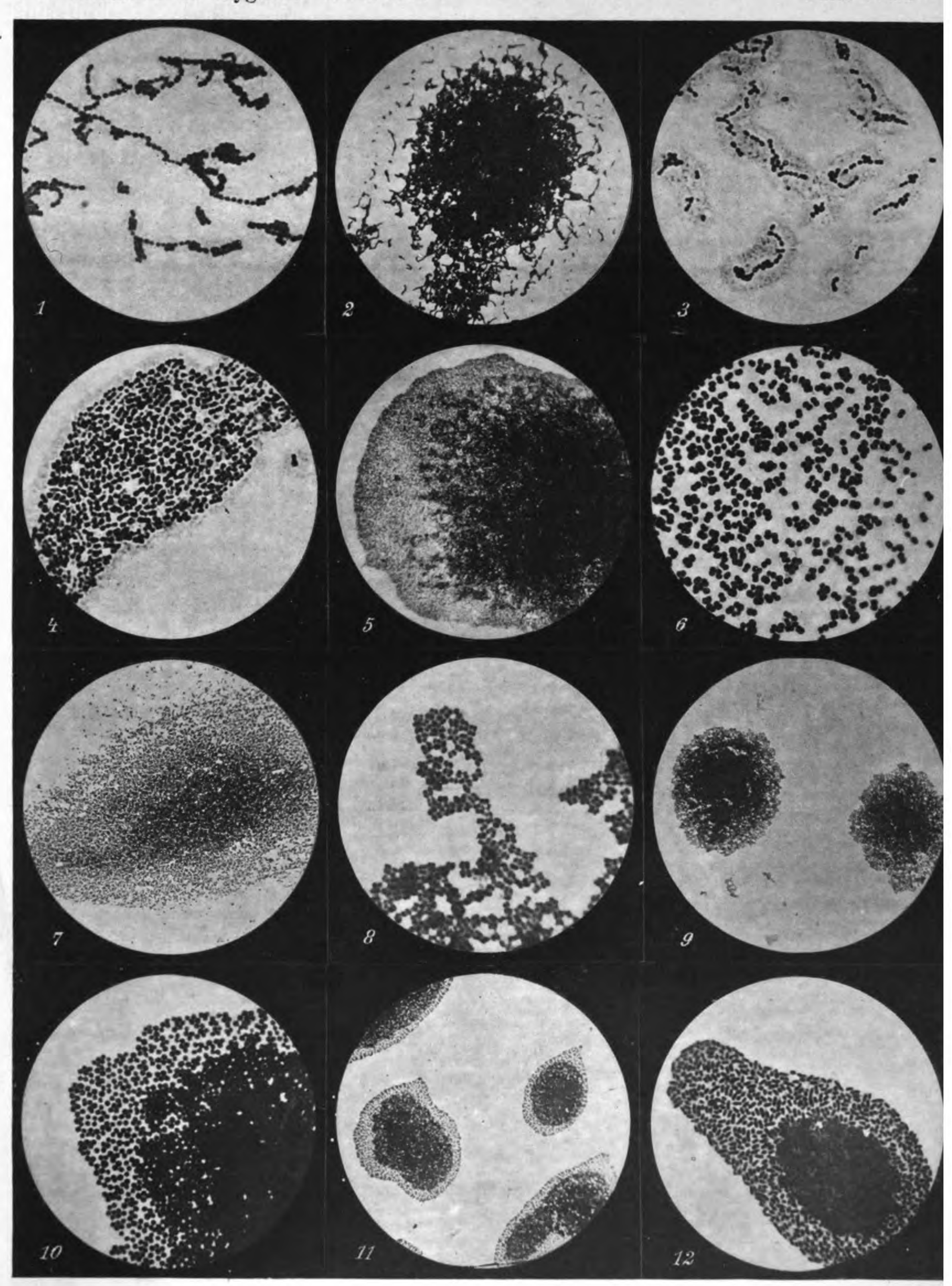
3

4

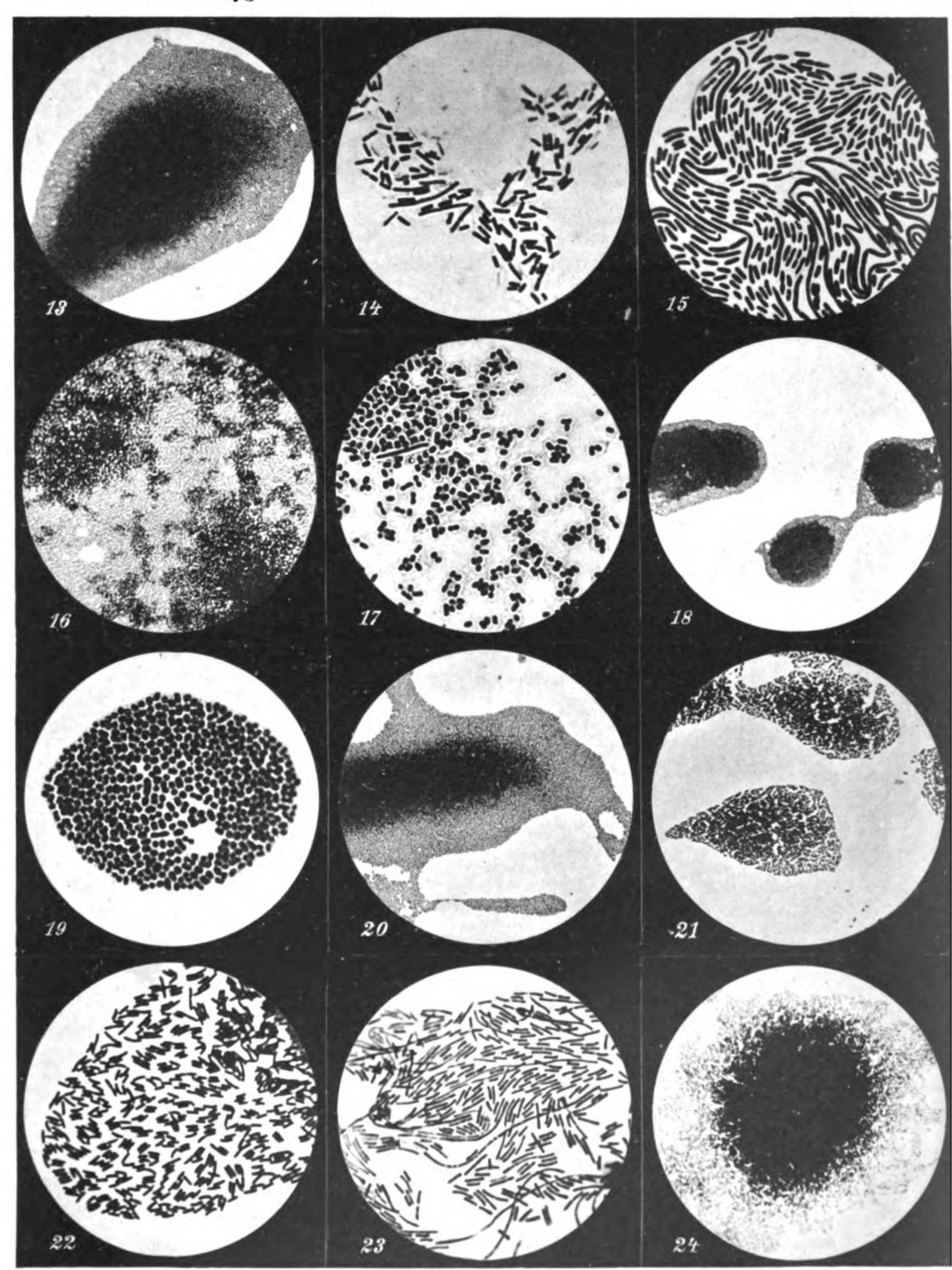
Verlag von VEIT & COMP., Leipzig.



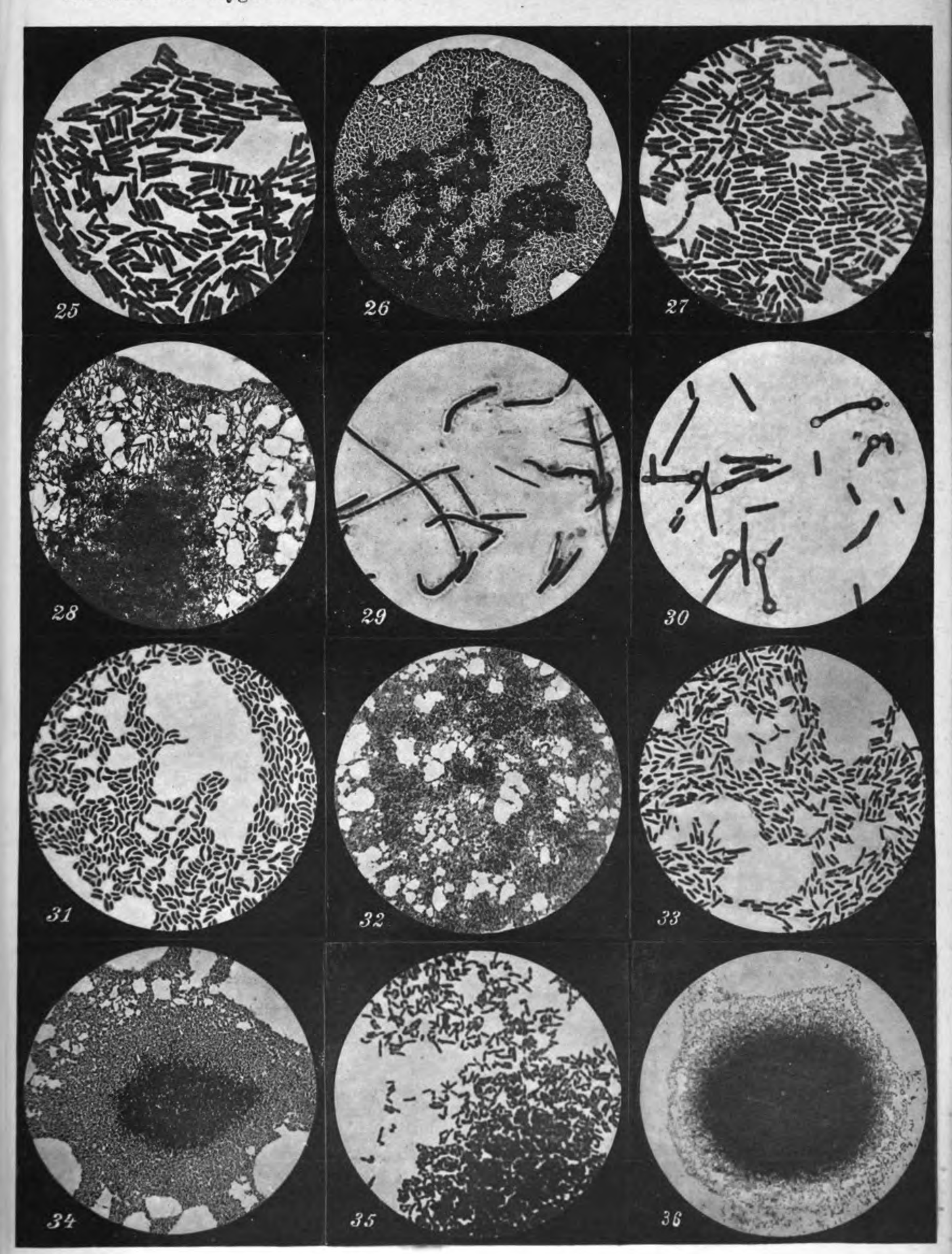
Veit & Comp.



Verlag von VEIT & COMP., Leipzig.



Verlag von VEIT & COMP., Leipzig.



Verlag von VEIT & COMP., Leipzig.